



Kararlı Angina Pektoris Tedavi Kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Derneği Kararlı Angina Pektoris Tedavisi Görev Grubu

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri, Kim Fox, Başkan*, Maria Angeles Alonso Garcia, Madrid (İspanya), Diego Ardissino, Parma (İtalya), Pawel Buszman, Katoviçe (Polonya), Paolo G. Camici, Londra, (İngiltere), Filippo Crea, Roma (İtalya), Caroline Daly, Londra (İngiltere), Guy De Backer, Ghent (Belçika), Paul Hjelm Dahl, Stockholm (İsveç), José Lopez-Sendon, Madrid (İspanya), Jean Marco, Toulouse (Fransa), João Morais, Leiria (Portekiz), John Pepper, Londra (İngiltere), Udo Sechtem, Stuttgart (Almanya), Maarten Simoons, Rotterdam (Hollanda), Kristian Thygesen, Aarhus (Danimarka)

ESC Uygulama Kılavuzu Kurulu (Practice Guidelines Committee: CPG), Silvia G. Priori Başkan (İtalya), Jean-Jacques Blanc (Fransa), Andrzej Budaj (Polonya), John Camm (İngiltere), Veronica Dean (Fransa), Jaap Deckers (Hollanda), Kenneth Dickstein (Norveç), John Lekakis (Yunanistan), Keith McGregor (Fransa), Marco Metra (İtalya), João Morais (Portekiz), Ady Osterspey (Almanya), Juan Tamargo (İspanya), José L. Zamorano (İspanya)

Belgeleri Gözden Geçirenler, José Luis Zamorano (CPG İnceleme Koordinatörü) (İspanya), Felicita Andreotti (İtalya), Harald Becher (İngiltere), Rainer Dietz (Almanya), Alan Fraser (İngiltere), Huon Gray (İngiltere), Rosa Ana Hernandez Antolin (İspanya), Kurt Huber (Avusturya), Dimitris T. Kremastinos (Yunanistan), Attilio Maseri (İtalya), Hans-Joachim Nesser (Avusturya), Tomasz Pasierski (Polonya), Ulrich Sigwart (İsviçre), Marco Tubaro (İtalya), Michael Weis (Almanya)

Dokümanın Türkçe çevirisini gözden geçirenler: Haldun Müderrisoğlu, Namık Kemal Eryol

İçindekiler

Önsöz	168
Giriş	169
Tanım ve fizyopatoloji	169
Epidemiyoloji	169
Doğal seyir ve prognoz	169
Tanı ve değerlendirme	169
Semptomlar ve bulgular	169
Laboratuvar testleri	171
Akciğer filmi	172
İnvazif olmayan kardiyak incelemeler	172
İstirahat EKG'si	172
EKG ile stres testi	173
Görüntülemeyle kombine stres testi	174
İstirahatte ekokardiyografi	175

Koroner kalsifikasyon ve koroner anatomiye değerlendirme için invazif olmayan teknikler	176
Koroner anatomiye değerlendirmede invazif teknikler	176
Koroner arteriyografi	176
Risk katmanlandırması	177
Klinik değerlendirmeyle risk katmanlandırması	177
Stres testiyle risk katmanlandırması	178
Ventrikül işlevine göre risk katmanlandırması	179
Koroner arteriyografiyle risk katmanlandırması	180
Taniya yönelik özel durumlar: Koroner arterlerin "normal" olduğu durumda angina	180
Sendrom X	180
Sendrom X tanısı	181
Vazospastik/varyant angina	183
Tedavi	183
Tedavinin hedefleri	183
Genel yaklaşım	183
Hipertansiyon, diyabet ve diğer hastalıklar	184
Cinsel birleşme	184

*Yazışma adresi: Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK. Tel: +44 207 351 8626; faks: +44 207 351 8629.
E-posta: k.fox@rbh.nthames.nhs.uk

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Kılavuzları'nın içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmıştır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. İzin, European Heart Journal'ın yayımcısı ve ESC adına bu tür izinler konusunda yetkili taraf olan Oxford University Press'e yazılı olarak başvurularak alınabilir.

Uyarı: ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve kaleme alındıkları zamanda mevcut kanıtlar dikkatli bir şekilde gözden geçirildikten sonra ulaşılmış görüşlerdir. Sağlık çalışanlarının klinik yargıya varırken bunların hepsini dikkate almalı tavsiye edilir. Bununla beraber, kılavuzlar sağlık çalışanlarının tek tek hastalarla ve uygun durumlarda ve gerekli olduğunda, hastanın velisi veya bakıcısına danışarak doğru kararları verme konusunda bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanının sorumluluğundadır

Kararlı angina pektorisin farmakolojik tedavisi.....	184
Prognozu iyileştirmek için farmakolojik tedavi.....	184
Semptomların ve iskeminin farmakolojik tedavisi.....	187
Özel terapötik durumlar: kardiyak Sendrom X ve vazospastik angina.....	190
Miyokard revaskülarizasyonu.....	192
Koroner arter bypass cerrahisi.....	192
Perkütan koroner girişim (PKG).....	192
Revaskülarizasyonla tıbbi tedavinin karşılaştırılması.....	193
PKG ile cerrahi girişimin karşılaştırılması.....	193
Özel hasta ve lezyon altgrupları.....	194
Revaskülarizasyon için endikasyonlar.....	195
Özel altgruplar.....	196
Kadınlar.....	196
Diabetes mellitus.....	197
İleri yaştakiler.....	197
Kronik tedaviye yanıtız angina.....	198
Yorumlar ve tavsiyeler.....	198
Kaynaklar.....	199

Önsöz

Kılavuzlar ve Uzman Uzlaşi Belgeleri, hekimlerin özgül bir hastalığı olan bireylerde belirli bir tanı veya tedavi sürecinin sonlanım üzerindeki etkisini ve risk-yarar oranını dikkate alan ve mümkün olan en iyi tedavi stratejisini seçmelerine yardımcı olmak üzere konuyla ilgili tüm kanıtlara dayanan tedavi tavsiyeleri sunmayı hedefler. Çok sayıda çalışmada, kanıta dayalı araştırmaların özenli biçimde incelenmesine dayanan kılavuz tavsiyelerinin klinik uygulamada kullanılması durumunda hasta sonuçlarında düzelme meydana geldiği gösterilmiştir.

Geçtiğimiz yıllarda hem Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), hem de başka kuruluşlar ve ilgili derneklerce çok sayıda kılavuz ve uzman uzlaşi belgesi yayınlanmıştır. Belge bolluğu, özellikle aynı konuyla ilgili farklı belgeler arasında çelişkilerin bulunması hekimlerde zihin karışıklığına neden olabileceğinden, kılavuzların itibarını ve güvenilirliğini tehlikeye atmaktadır. Bu güçlüklerden kaçınılabilmek için ESC ve diğer kuruluşlar Kılavuz ve Uzman Uzlaşi Belgeleri hazırlamak ve yayınlamak amacıyla yararlanılabilecek olan tavsiyeler yayımlamışlardır. ESC'nin kılavuz hazırlama konusundaki tavsiyeleri ESC web sayfasında yer almaktadır (www.escardio.org). Bu önsözde yalnızca temel kuralları hatırlatılmaktadır.

Özetle ESC, tanı ve tedaviye yönelik işlemleri eleştirel bir şekilde ele almak ve belirli bir hastalığın tedavisi ve/veya önlenmesi için tavsiye edilen yaklaşımların risk-yarar oranını değerlendirmek amacıyla literatürü kapsamlı bir şekilde gözden geçirmek üzere, bu alanda görev yapan uzmanlar belirlemektedir. Verilerin bulunması durumunda, beklenen sağlık sonuçlarıyla ilgili tahminler de kapsama alınmıştır. Belirli işlemlerin veya tedavilerin lehinde ve aleyhinde olan kanıtların gücü, ana hatları aşağıda gösterilmiş olan önceden tanımlanmış tavsiye derecelendirme ve kanıt düzeyi ölçeklerine göre tartışılmaktadır.

Yazım kurulunun Görev Grubu üyelerinden ve belge eleştirilenlerinden gerçek veya potansiyel çıkar çatışması olarak algılanabilecek tüm ilişkilerle ilgili açıklayıcı raporlar hazırlaması is-

tenmiştir. ESC'nin merkezi olan European Heart House'da saklanmakta olan bu açıklama formlarına ESC başkanından yazılı talepte bulunulması durumunda ulaşılabilmektedir. Yazım aşamasında çıkar çatışmalarında meydana gelebilecek değişiklikler ESC'ye bildirilmelidir.

Kılavuzlar ve tavsiyeler kolay yorumlanabilecek formatta sunulmuştur. Bunlar, genel olarak kabul edilebilir tanı ve tedavi yaklaşımlarını tanımlamak suretiyle hekimlerin rutin günlük uygulamada klinik kararları verebilmesine yardımcı olmalıdır. Ancak belirli bir hastanın bakımıyla ilgili nihai karar hastanın bakımından sorumlu hekim tarafından verilmelidir.

ESC Uygulama Kılavuzu Kurulu (Committee for Practice Guidelines: CPG) Görev Grupları, uzman grupları veya uzlaşi kurullarınca kaleme alınan yeni Kılavuzların ve Uzman Uzlaşi Belgelerinin hazırlanmasında denetim ve eşgüdüm sağlamaktadır. Kurul aynı zamanda bu Kılavuzların ve Uzman Uzlaşi Belgelerinin onaylanmasından da sorumludur.

Belge son şeklini aldıktan ve Görev Grubundaki tüm uzmanlarca onaylandıktan sonra gözden geçirilmesi için dışarıdaki uzmanlara sunulur. Bazı durumlarda belge, tartışılması ve eleştirel olarak incelenmesi için ilgili konuda çalışan ve Avrupa'da bu alanda önde gelen saygın görüş sahibi uzmanlardan oluşan bir kurula sunulabilir. Gerekli bulunursa, bir kez daha gözden geçirilir ve sonra da CPG ve ESC kurulunun seçilmiş üyelerince onaylanarak yayımlanır.

Yayımlandıktan sonra mesajın dağıtımını son derece önemlidir. Yöneticilere yönelik özetlerin yayımlanması ve tavsiyelerin el kitabı formunda ve PDA'ya indirilebilecek şekilde üretilmesi yararlı olacaktır. Ancak araştırmalar kendilerine yönelen son kullanıcıların sıklıkla kılavuzların varlığından habersiz olduğunu veya basitçe bunları uygulamaya koymadığını göstermiştir. Bu nedenle bilginin yaygınlaştırılmasının önemli bir bileşeni olan uygulama programları gereklidir. ESC, üye ulusal derneklere ve Avrupa'daki önde gelen saygın görüş sahibi uzmanlara yönelik toplantılar düzenlemektedir. ESC üyesi derneklerce onaylandıktan sonra, kılavuzlarla ilgili ulusal düzeyde, uygulama toplantıları gerçekleştirilebilir ve gerekli durumlarda bunlar yerel dillere çevrilebilir.

Tavsiye sınıfları

Sınıf I	Belirli bir tedavi veya işlemin yararlı, yardımcı ve etkili olduğu yönünde kanıt ve/veya genel görüş birliği bulunması
Sınıf II	Belirli bir tedavi veya işlemin yararı/etkinliği konusunda çelişkili kanıtlar ve/veya görüş ayrılığı bulunması
Sınıf IIa	Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkinlik lehinde
Sınıf IIb	Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkinliği daha az destekler özellikte
Sınıf III	Tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığına ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar veya genel görüş birliği

Her şey dikkate alındığında, Kılavuz veya Uzman Uzlaşi Belgelerini kaleme alma görevi, yalnızca en yeni araştırmaların dahil edilmesini değil, aynı zamanda eğitime yönelik araçların geliştirilmesini ve tavsiyelerle ilgili uygulama programlarını da kapsamaktadır. Klinik araştırmaların, kılavuz yazımının ve bunların

klirik uygulamaya konulmasının oluşturduğu döngü yalnızca gerçek klinik uygulama ile kılavuzlarda yer alan tavsiyelerin uyum içinde olduğunu doğrulayan araştırma ve kayıtların düzenlenmesi ile tamamlanabilir. Bu tip araştırmalar ve kayıtlar aynı zamanda sıkı kılavuz uygulamalarının hasta sonuçlarını üzerindeki etkisinin kontrol edilebilmesini de sağlar.

Tavsiye sınıfları

Kanıt düzeyi A	Birçok randomize klinik çalışmadan veya meta-analizden elde edilen veriler
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya büyük, randomize olmayan çalışmalardan elde edilen veriler
Kanıt düzeyi C	Uzman görüşlerinde uzlaşma ve/veya küçük çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıtlar

Giriş

Kararlı angina pektoris sık karşılaşılan ve bazen yeti kaybına yol açan bir hastalıktır. Hastalarda tanı ve prognoza yönelik değerlendirme için yeni gereçler geliştirilmesinin yanı sıra, çeşitli tedavi stratejilerine ilişkin veritabanlarında sürekli bir evrim olması, mevcut kılavuzların gözden geçirilip güncelleştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle, görev grubu çok geniş bir yelpazede yer alan uzmanlardan görüş almış, sadece tedavilerin etkinlik ve güvenliğini dikkate alarak değil, bunların maliyeti ve kaynakların erişilebilirliğini de düşünerek, kararlı angina pektorisin tedavisine ilişkin en iyi güncel yaklaşımlar üzerinde görüş birliği sağlamaya çalışmıştır. Görev Grubu, bu kılavuzların genellikle makrovasküler ama bazı vakalarda mikrovasküler olmak üzere, koroner arter hastalığına (KAH) bağlı miyokard iskemisinin yol açtığı angina pektoris fizyopatolojisi ve tedavisini yansıtacağı düşüncesiyle yola çıkmıştır. Ayrıca, Görev Grubu kısa süre önce yayımlanmış başka kılavuzların konusunu oluşturan birincil korunmayla ilgilenmemektedir² ve tartışmaları ikincil korunmayla sınırlı tutmuştur. Bu belgeyle büyük oranda örtüşen, yeni yayımlanmış kılavuz ve uzlaşma bildirisi, kılavuzun internetteki eksiksiz versiyonunda liste olarak sunulmaktadır.

Tanım ve fizyopatoloji

Kararlı angina, tipik olarak efor veya duygusal stresle ortaya çıkan ve istirahat ya da nitroglicerine geçen, göğüs, çene, omuz, sırt ya da kollarda ağrı hissedilen bir klinik sendromdur. Daha az tipik olarak, rahatsızlık epigastrik alanda da hissedilebilir. Bu terimi, sendromun miyokard iskemisine atfedilebildiği vakalarla sınırlandırmak olgansa da, özofagus, akciğerler ve göğüs duvarındaki hastalıklar da tümüyle aynı semptomlara neden olabilmektedir. Miyokard iskemisinin en sık görülen nedeni aterosklerotik KAH olmakla birlikte, obstrüktif ateromatöz koroner hastalık olmadan da (bu belgede yer almayan) hipertrofik veya dilate kardiyomiyopati, aort darlığı veya diğer nadir kardiyak durumlar da miyokard iskemisine yol açabilmektedir.

Epidemiyoloji

Her iki cinsiyette angina prevalansı yaşla birlikte hızla artmakta, 45-54 yaşlarındaki kadınlarda %0.1-1'den, 65-74 yaşta kadınlarda %10-15'e, 45-54 yaşlarındaki erkeklerde %2-5'ten, 65-74 yaşlarındaki erkeklerde %10-20'ye çıkmaktadır. Buna göre, çoğu Avrupa ülkesinde genel nüfusun her bir milyonunda 20 000-40 000 kişide angina bulunduğu hesaplanabilir.

Doğal seyir ve prognoz

Kronik kararlı angina ile ilişkili prognoz konusunda bilgiler, uzun süreli, ileriye dönük, topluma dayalı çalışmalar, antianginal tedaviler üzerine klinik çalışmalar ve gözleme dayalı kayıt çalışmalarından elde edilmektedir. Kayıt çalışmalarında seçmeye ilişkin yanlılık, mevcut verileri değerlendirip karşılaştırırken dikkate alınması gereken önemli bir konudur. Framingham Kalp Çalışması^{3,4} verileri, başlangıçta kararlı angina şeklinde bir klinik tablo ortaya çıkan erkekler ve kadınlarda ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve koroner kalp hastalığına (KAH) bağlı ölümün 2 yıllık insidansının, erkeklerde sırasıyla %14.3 ve %5.5, kadınlarda ise %6.2 ve %3.8 olduğunu göstermektedir. Antianginal tedavi ve/veya revaskülarizasyon klinik çalışmalarından elde edilen daha güncel verilerde, yıllık mortalite hızının yılda %0.9 ile %1.4 arasında değiştiğini,⁵⁻⁹ ve yıllık ölümcül olmayan ME insidansının da %0.5 (INVEST)⁸ ve %2.6 (TIBET)⁶ arasında değiştiğini göstermektedir. Bu hesaplar, gözleme dayalı kayıt verilerine uymaktadır.¹⁰

Ancak kararlı angina olan hasta topluluğu içinde bir kişinin prognozunu, başlangıçtaki klinik, işlevsel ve anatomik risk faktörlerine göre 10 kata kadar değişebilmesi, dikkatle risk katmanlandırması yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Tanı ve değerlendirme

Angina tanısı ve değerlendirilmesi, klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve özgül kardiyak incelemeleri içerir. Bu bölümde, tanı ve temel laboratuvar incelemelerine ilişkin klinik değerlendirme ele alınacaktır. Özgül kardiyak incelemeler invazif olabilir ya da olmayabilir, anginadan kuşku edilen hastalarda iskemi tanısını doğrulamak, risk katmanlandırması için ilişkili durumların varlığını belirlemek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir. Pratikte tanısız ve prognostik değerlendirmeler ayrı ayrı değil, topluca yapılmaktadır ve tanı amacıyla yapılan araştırmaların çoğu aynı zamanda prognostik bilgiler de sağlamaktadır. Kanıtların tanımlanması ve sunulması amacıyla, inceleme teknikleri ayrı ayrı tartışılacak ve tanı için tavsiyeler de belirtilecektir. Risk katmanlandırma kullanılan özgül kardiyak incelemeler, bir sonraki bölümde ayrı olarak irdelenecektir. Şekil 1'de angina düşündürülen klinik semptomlarla başvuran hastaların ilk değerlendirmesine ilişkin bir algoritma sunulmaktadır.

Semptomlar ve bulgular

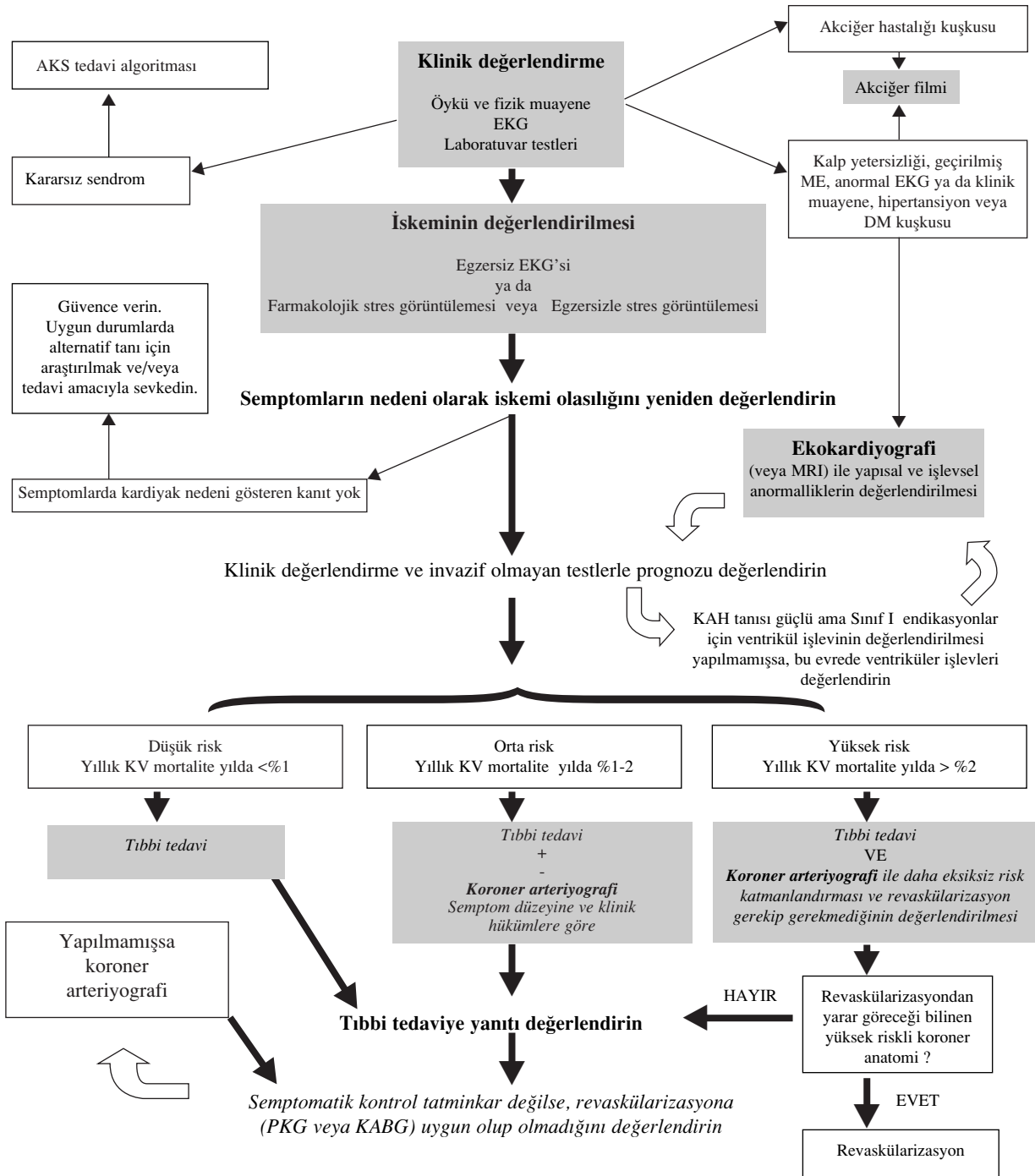
Angina tanısında köşe taşı dikkatli bir öykü oluşturmaktadır. Vakaların çoğunda sadece öyküye dayanılarak güvenilir bir tanı koyulabilirse de, tanıyı doğrulamak ve altta yatan hastalığın ağırlığını belirleyebilmek için fizik muayene ve nesnel testlere de gerek vardır.

Miyokard iskemisiyle ilişkili rahatsızlığın (angina pektoris) özellikleri ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır ve dört kategoride

ele alınabilir: yeri, özelliği, süresi ve eforla ilişkisi ve ortaya çıkarılan ve rahatlatan diğer faktörler. Miyokard iskemisinin yol açtığı rahatsızlık genellikle göğüste, sternum yakınında olabileceği gibi, epigastriumdan alt çene veya dişlere kadar, omuzlar arasında ya da kollarda, el bileği ve parmaklara kadar herhangi bir yerde hissedilebilir. Rahatsızlık genellikle basınç, sıkılık ya da ağırlık, bazen boğulma, sıkışma ya da yanma şeklinde tanımlanmaktadır. Rahatsızlığın şiddeti çok değişken olup, altta yatan koroner hastalığının şiddetiyle ilişkili değildir. Anginaya nefes darlığı eşlik edebilir ve göğüste rahatsızlıkla birlikte daha az özgül semptomlar olan halsizlik ya da baygınlık, bulantı, geğirme, huzursuzluk veya ölüm korkusu bulunabilir.

Rahatsızlığın süresi kısadır; vakaların çoğunda 10 dakikadan uzun değildir ve çoğu zaman daha kısadır. Önemli bir özelliği, egzersiz, özel aktiviteler ya da duygusal stresle ilişkisidir. Yokuş yukarı ya da rüzgara karşı yürüme gibi efor düzeyinde artma olan durumlarda semptomlar klasik olarak ağırlaşır, bu nedensel faktörler ortadan kalktığında da birkaç dakika içinde hızla kaybolur. Ağır bir öğünden sonra veya sabahın ilk olayı olarak semptomlarda alevlenme olması angina için karakteristiktir. Bukkal veya sublingual nitratlar anginayı hızla geçirir; nifedipin kapsül çiğnenmesi de benzer hızlı bir yanıt sağlamaktadır.

Anginal olmayan ağrıda tanımlanan özellikler yoktur, sol göğüs yarısının yalnızca küçük bir bölümünü etkileyebilir ve birkaç



Şekil 1. Klinik angina semptomları olan hastaların ilk değerlendirilmesi için algoritma

saat hatta gün devam edebilir. Genellikle nitrogliserinle geçmez (ancak özofagus spazmında ağrı nitrogliserinle geçebilir) ve palpasyonla ortaya çıkabilir. Bu tür vakalarda ağrının kalp dışındaki nedenleri değerlendirilmelidir.

Tipik ve atipik angina tanımları daha önce yayımlanmıştır¹¹ ve *Tablo 1*'de özetlenerek sunulmaktadır. Öykü alınırken, plak rüptürüyle ilişkili olabilen, kısa süre içinde akut koroner olay riski önemli ölçüde daha yüksek bulunan, kararsız anginalı hastaların belirlenmesi önem taşımaktadır. Kararsız angina üç şekilde ortaya çıkabilir: (i) istirahat anginası olarak, yani tanımlayıcı özellikte ve yerleşimdeki ağrı, istirahat sırasında ve 20 dakikaya kadar uzun sürelerle ortaya çıkabilir; (ii) hızla artan ya da kreşendo angina, yani daha önce kararlı olan angina, 4 hafta ve altındaki kısa sürelerde şiddet, yoğunluk açılarından giderek ağırlaşır ve daha düşük bir eşikte ortaya çıkmaya başlar; (iii) yeni ortaya çıkan ağır angina, yani yakın zamanda ortaya çıkan ağır anginada başlangıçtan itibaren iki ay içinde hastada olağan aktiviteleri belirgin derecede kısıtlar. Kararsız angina kuşkusunda yapılacak incelemeler ve tedavi, akut koroner sendromların tedavisine ilişkin kılavuzda belirtilmiştir.

Kararlı angina olan hastalar için, Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırması'ndaki (*Tablo 2*) gibi bir derecelendirme sistemi kullanılarak semptomların şiddetinin sınıflandırılması da yararlıdır.¹² Hastada işlevsel kısıtlanmayı saptamak ve tedaviye yanıtı derecelendirmek için Duke Özgül Aktivite İndeksi¹³ (Duke Specific Activity Index) ve Seattle angina anketi¹⁴ gibi alternatif sınıflandırma sistemleri de kullanılabilir ve daha üstün bir prognostik kapasite gösterebilir.¹⁵

Angina pektoris kuşkusunu bulunan bir hastanın fizik muayenesi, hipertansiyon, kalp kapak hastalığı ya da hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati varlığını değerlendirmek açısından önemlidir. Fizik muayene kapsamında vücut kitle indeksi (VKI) ve bel çevresi ölçümüyle metabolik sendrom,^{16,17} asemptomatik olabilecek koroner dışı damar hastalığı kanıtları ve eşzamanlı hastalık bulgularının değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Miyokardiyal iskemi epizodu sırasında veya hemen sonrasında, üçüncü veya dördüncü kalp sesi duyulabilir ve ayrıca iskemi sırasında mitral yetersizlik belirgin olabilir. Ancak bu tür bulgular yanılıcıdır ve özgül değildir.

Laboratuvar testleri

Laboratuvar incelemeleri kabaca, iskeminin olası nedenlerine ilişkin bilgi sağlayanlar, kardiyovasküler risk faktörleri ve ilişkili durumları saptamak için kullanılabilirler ve prognozu belirlemek için kullanılabilirler şeklinde ayrılabilir.

Hemoglobin ile tiroid hastalığı klinik kuşkusunu bulduğunda tiroid hormonlarının ölçülmesi, iskeminin olası nedenleriyle ilişkili bilgi sağlayabilir. Total lökosit sayısı ve hemoglobin ölçümünü içeren tam kan sayımı da prognostik bilgiler sağlayabilir.¹⁸ Serum kreatinin düzeyi, böbrek işlevini değerlendirmek için kaba ama basit bir yöntemdir ve anginadan kuşku edilen bütün hastalarda ilk değerlendirmede ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Kararsız duruma ilişkin klinik kuşku bulduğunda, miyokard zedelenmesini dışlamak için troponin veya kreatinin kinaz miyokardiyal bantı (kütle eseyiyle ölçülür) ölçümü gibi miyokard hasarının biyokimyasal göstergeleri araştırılmalıdır. Bu göstergelerin yükselmiş olduğu belirlenirse, tedavi kararlı angina için değil akut koroner sendroma yönelik olarak devam ettirilir. İlk değerlendirmeden

Tablo 1 Göğüs ağrısının klinik sınıflandırması

Tipik angina (kesin)	Aşağıdaki özelliklerden üçü bulunur: Karakteristik kalite ve süreli substernal göğüs ağrısı Eforla ya da duygusal stresle ortaya çıkar İstirahat ve/veya GTN ile geçer
Atipik angina (olası)	Yukarıdaki özelliklerden ikisi vardır
Kardiyak olmayan göğüs ağrısı	Yukarıdaki özelliklerden biri vardır veya hiçbiri yoktur

sonraki değerlendirmelerde bu testlerin rutin şekilde yapılması tavsiye edilmemektedir.

Kararlı angina da dahil olmak üzere, iskemik hastalık kuşkusunu bulunan bütün hastalarda açlık plazma glukozu ve total kolesterol (TC), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolünü içeren açlık lipid profili değerlendirilerek, hastanın risk profili ve tedaviye gereksinim olup olmadığı belirlenmelidir. Tedavinin etkinliğini saptamak ve diyabetik olmayan hastalarda yeni diyabet gelişimini belirleyebilmek için lipid profili ve glisemik durum belirli aralarla yeniden değerlendirilmelidir. Değerlendirmelerin ne ölçüde düzenli yapılması gerektiği konusundaki tavsiyeleri destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Uzlaş, yılda bir yapılması yönündedir. Lipid ya da glukoz düzeyleri çok yüksek olan, herhangi bir girişimin ilerlemesinin izlenmesi gereken hastalarda ölçümler daha sık aralıklarla yapılmalıdır.

Açlıkta veya glukoz yüklemesinden sonra glisemi düzeyi ve HbA1c düzeyi yükselmelerinin, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak istenmeyen sonuçları için tahmin etmeni olduğu gösterilmiştir. Obezite ve özellikle metabolik sendrom kanıtları, yerleşik hastalık bulunanlarda olduğu kadar, asemptomatik topluluklarda da istenmeyen kardiyovasküler sonuçları için tahmin etmenidir. Metabolik sendrom varlığı, bel çevresi (ya da VKI), kan basıncı, HDL ve trigliseridler, açlık glukoz düzeylerinin ölçülmesiyle belirlenebilir ve laboratuvar incelemeleri açısından önemli boyutta ek masrafa yol açmadan, geleneksel Framingham risk puanlarıyla¹⁹ edinilen prognostik bilgilere ek veriler sağlayabilir.

Tablo 2 Kanada Kardiyovasküler Derneği'ne göre angina şiddetinin sınıflandırılması

Sınıf	Semptomların düzeyi
Sınıf I	'Olağan aktivite anginaya neden olmaz'
Sınıf II	Sadece ağır ya da hızlı veya uzun süreli zorlanmayla angina 'Olağan aktivitede hafifçe kısıtlanma'
Sınıf III	Hızlı şekilde yürüme ya da merdiven çıkmada, yokuş yukarı veya yemekten sonra yürürken; soğuk havada, duygusal stres altında veya sadece uyandıktan sonraki birkaç saat içinde angina 'Olağan fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma'
Sınıf IV	Normal koşullarda birkaç blok yürümeyle, bir kat merdiven çıkmayla ya da düz yolda, normal hızda yürürken angina 'Rahatsızlık ortaya çıkmadan hiçbir fiziksel aktivite yapamama' veya 'istirahatte angina'

Aralarında kolesterol altfraksiyonlarının (ApoA ve ApoB), homosistein, lipoprotein (a) (Lpa), hemostatik anormallikler²⁰ ve hs C-reaktif protein²¹ gibi enflamasyon göstergelerinin yer aldığı ileri laboratuvar incelemeleri, güncel risk tahminlerini daha da iyileştirmek için çok ilgi duyulan yöntemlerdir.^{21,22} Ancak enflamasyon göstergeleri zaman içinde dalgalanmalar göstermektedir ve uzun vadede güvenilir bir risk göstergesi olmayabilir.²³ Daha yakın zamanlarda NT-BNP'nin yaş, ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, uzun vadeli mortaliteye ilişkin önemli bir tahmin etmeni olduğu gösterilmiştir.²⁴ Özellikle maliyet ve erişilebilirlik gibi kısıtlayıcı faktörler dikkate alındığında, henüz bu biyokimyasal indekslerin değiştirilmesinin, güncel tedavi stratejilerinde bütün hastalarda tavsiye edilmesini gerektirecek kadar önemli iyileşme sağlayıp sağlamayacağına ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yine de bu ölçümlerin seçilmiş hastalarda bir rolü vardır; örneğin geleneksel risk faktörü bulunmadığı halde daha önce ME geçirenlerde ya da ailesinde güçlü bir koroner arter hastalığı öyküsü bulunanlarda ya da kaynakların sınırlı olmadığı yerlerde hemostatik anormalliklerin araştırılması bu açıdan değerlendirilebilir.²⁵ Bunların kullanımına ilişkin yapılacak ayrıntılı araştırmalar sevinçle karşılanacaktır.

Anginanın ilk değerlendirilmesinde yapılacak laboratuvar incelemelerine ilişkin tavsiyeler

Sınıf I (bütün hastalarda)

- (1) Açlık lipid profili, TK, LDL, HDL, trigliseridler dahil (kanıt düzeyi B)
- (2) Açlık glukozu (kanıt düzeyi B)
- (3) Tam kan sayımı-Hb ve lökosit sayısı dahil (kanıt düzeyi B)
- (4) Kreatinin (kanıt düzeyi C)

Sınıf I (klinik değerlendirmeye dayanılarak özellikle endikasyon varsa)

- (1) Değerlendirmede kararsız bir duruma ilişkin özellik ya da akut koroner sendrom düşünüldüğünde miyokard hasarının göstergeleri (kanıt düzeyi A)
- (2) Klinik endikasyon olduğunda tiroid işlevleri (kanıt düzeyi C)

Sınıfı IIa

- (1) Oral glukoz tolerans testi (kanıt düzeyi B)

Sınıfı IIb

- (1) Hs C-reaktif protein (kanıt düzeyi B)
- (2) Lipoprotein a, ApoA, ApoB (kanıt düzeyi B)
- (3) Homosistein (kanıt düzeyi B)
- (4) HbA1c (kanıt düzeyi B)
- (5) NT-BNP (kanıt düzeyi B)

Kronik kararlı angina bulunan hastalarda rutin yeniden değerlendirmeler için tavsiye edilen kan testleri

Sınıfı IIa

- (1) Açlık lipid profili ve açlık glukozu, yılda bir kez (kanıt düzeyi C)

Akciğer filmi

Kalp hastalığından kuşku edilen hastaların değerlendirilmesinde sıklıkla bir akciğer filmi çekilmektedir. Ancak kararlı angina ak-

ciğer filmi tanı ya da risk katmanlandırması için özgül bilgi sağlamaz. Bu inceleme yalnızca kalp yetersizliği, kapak hastalığı veya akciğer hastalığından kuşku edilen hastalarda istenmelidir. Kardiyomegali, pulmoner konjesyon, atriyal büyüme ve kalpte kalsifikasyonların varlığı prognozla ilişkili bulunmuştur.

Anginanın ilk tanısal değerlendirilmesinde akciğer filmine ilişkin tavsiyeler

I. Sınıf

- (1) Kalp yetersizliğinden kuşku edilen hastalarda akciğer filmi çekilmelidir (kanıt düzeyi C)
- (2) Önemli düzeyde akciğer hastalığı klinik kanıtları olan hastalarda akciğer filmi çekilmelidir (kanıt düzeyi B)

İnvazif olmayan kardiyak incelemeler

Bu bölümde, anginanın değerlendirilmesinde kullanılan incelemeler tanımlanacak ve tanı ile tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanımına ilişkin tavsiyeler üzerinde yoğunlaşılırken, risk katmanlandırmasına ilişkin tavsiyelere bir sonraki bölümde anlatılacaktır. Tanı testlerinin sağlıkla sonuçlanmalarını değerlendiren az sayıda rastgele yöntemli çalışma bulunduğundan, mevcut kanıtlar rastgele yöntemli olmayan çalışmalardan veya bu çalışmalarla yapılan meta-analizlerden elde edilen kanıtlara göre sıralanmıştır.

İstirahat EKG'si

Semptomlara dayanarak angina pektoristen kuşku edilen bütün hastalarda istirahatte 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilmelidir. Şiddetli angina bulunan hastalarda bile istirahat EKG'sinin normal bulunması nadir değildir ve iskemi tanısını dışlamaz. Ancak istirahat EKG'sinde geçirilmiş miyokard infarktüsü veya anormal repolarizasyon paterni gibi KAH bulguları saptanabilir. EKG, ağrı bulunduğu sırada çekilirse, iskemi varlığında ST segmentinde dinamik değişiklikleri saptamaya veya perikard hastalığının özelliklerini belirlemeye olanak tanıyıp ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Vazospazmdan kuşku edildiğinde, ağrı sırasında çekilen bir EKG özellikle yararlı olabilir. EKG ayrıca sol ventrikül hipertrofisi (solVH), tam dal blokları, pre-eksitasyon, aritmiler veya iletim defektleri gibi başka anormallikleri de gösterebilir. Bu tür bilgiler, göğüs ağrısından sorumlu mekanizmaları saptamaya, uygun ileri incelemeleri seçmeye veya hastaya özgü tedaviyi düzenlemeye yardımcı olabilir. Risk katmanlandırması bölümünde anlatılmış olduğu gibi, istirahat EKG'sinin risk katmanlandırmasında da önemli bir rolü söz konusudur. Ağrı sırasında EKG çekmeye çalışmak veya işlevsel sınıfta değişme olup olmadığını değerlendirmenin dışında, istirahat EKG'sinin rutin şekilde sık aralıklarla tekrarlanmasını destekleyen çok az doğrudan kanıt bulunmaktadır.

Anginada başlangıçta tanısal değerlendirme için istirahat EKG'sine ilişkin tavsiyeler

Sınıf I (bütün hastalarda)

- (1) Ağrı yokken istirahat EKG'si (kanıt düzeyi C)
- (2) Ağrı epizodu sırasında istirahat EKG'si (mümkünse) (kanıt düzeyi B)

Kronik kararlı angina hastalarında rutin yeniden değerlendirmeler için istirahat EKG'sine ilişkin tavsiyeler

Sınıf IIb

- (1) Klinik değişiklik yoksa rutin periyodik EKG (kanıt düzeyi C)

EKG ile stres testi

Egzersiz EKG'si miyokard iskemisini saptamada istirahat EKG'sinden daha duyarlı ve özgüldür ve hem erişilebilirlik hem de maliyeti açısından, kararlı anginadan kuşku edilen hastaların çoğunluğunda uyarıyla ortaya çıkarılabilen iskemiye belirlemek için seçilecek testtir. Koroner arter hastalığı tanısında egzersiz EKG'sinin performansına ilişkin çok sayıda bildiri ve meta-analiz bulunmaktadır.²⁶⁻²⁹ Pozitif test tanımında egzersizle ST çökmesi kullanılarak, anlamlı düzeyde koroner arter hastalığı saptanması için bildirilen duyarlılık ve özgülük sırasıyla %23-100 (ortalama %68) ve %17-100'dür (ortalama %77). Bildirilerin çoğunluğu, incelenen toplulukta başlangıçta anlamlı düzeyde EKG anormalliğinin bulunmadığı, anti-anginal tedavinin kullanılmadığı veya test amacıyla anti-anginal tedavinin kesildiği çalışmalara aittir. EKG değişikliklerinin değerlendirilemediği sol tam dal bloğu (LBBB), pacemaker ritmi ve Wolff Parkinson White (WPW) sendromu gibi durumların varlığında egzersizle EKG testinin tanısallığı yoktur. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi (solVH), elektrolit dengesizliği, intraventriküler iletim anormallikleri ve digitalis kullanımı gibi durumların varlığında istirahat EKG'si anormal olanlarda yalnızca pozitif sonuçlar daha sık görülmektedir. Kadınlarda da egzersizle EKG testinin duyarlılığı ve özgülüğü daha düşüktür.³⁰

Egzersizle EKG testindeki bulguların yorumlanması, tanı için Bayes yaklaşımını gerektirir. Bu yaklaşımda belirli bir hasta için test sonrası hastalık olasılıklarının tahmininde, test öncesinde klinisyenin hastalık varlığına ilişkin tahmini ile tanısallıkların sonuçları birlikte kullanılmaktadır. Test öncesindeki olasılık, hem incelenen topluluktaki hastalık prevalansından hem de o hastadaki klinik özelliklerden etkilenmektedir.³¹ Bu nedenle, bireysel düzeyde egzersiz testi sonuçları posterior ya da test sonrasındaki olasılığı belirlemek amacıyla kullanılmadan önce, koroner hastalığın saptanması için test öncesindeki olasılık yaş ve cinsiyetten etkilenmekte, ayrıca tek tek hastalardaki semptomların doğasına göre de değişme göstermektedir.

Testin anlamlılık düzeyinin değerlendirilmesinde, yalnızca EKG değişiklikleri değil, işyükü, kalp hızındaki artma ve kan basıncı yanıtı, egzersizden sonraki kalp hızının normale dönüşü ve klinik koşullar da dikkate alınmalıdır.³² ST değişikliklerinin kalp hızıyla ilişkili olarak değerlendirilmesinin, tanının güvenilirliğini iyileştirdiği ileri sürülmekle birlikte,³³ semptomatik hasta toplulukları için bu durum geçerli olmayabilir.³⁴

Egzersiz testi yalnızca semptomların dikkatli bir klinik değerlendirmesi ve istirahat EKG'sini de içeren fizik muayeneden sonra yapılmalıdır. Ağır aort darlığı veya hipertrofik kardiyomiyopati bulunduğu bilinen hastalarda rutin şekilde egzersizle EKG testi yapılmamalıdır; ancak bu hastalıkların bulunduğu seçilmiş bazı hastalarda işlevsel kapasiteyi değerlendirmek amacıyla egzersiz testi çok dikkatli bir şekilde yapılabilir.

Testi durdurma nedeni ve o sırada bulunan semptomlarla bunların şiddeti kaydedilmelidir. EKG değişiklikleri ve/veya semptomlar ortaya çıkana kadar geçen süre, toplam egzersiz süresi, kan basıncı ve kalp hızı yanıtı, EKG değişikliklerinin yaygınlığı ve şiddeti, egzersizden sonra EKG değişikliklerinin düzelme hızı ve kalp hızı da değerlendirilmelidir. Tekrarlanan egzersiz testlerinde karşılaştırmalar yapabilmek için, Borg ölçeği veya semptomları nicel olarak ölçen benzer bir yöntem kullanılabilir.³⁵ Egzersiz testini sonlandırma nedenleri *Tablo 3*'te gösterilmiştir.

Bazı hastalarda egzersiz EKG'si kesin sonuca varılması için yeterli değildir; örneğin semptomlar veya iskemi ortaya çıkmadığı

Tablo 3 Egzersiz stres testini sonlandırma nedenleri

Egzersiz stres testi aşağıdaki nedenlerden biri için sonlandırılır:

1. Semptomların kısıtlaması, örneğin ağrı, halsizlik, nefes darlığı ve klodikasyon;
2. Anlamlı ST değişikliğiyle birlikte ağrı gibi semptomların kombinasyonu;
3. Aşağıda belirtilenler gibi güvenliğe ilişkin nedenler:
 - a. Belirgin ST depresyonu (>2 mm ST çökmesi, testi sonlandırmak için görece endikasyon, ≥ 4 mm ST çökmesi ise mutlak endikasyon kabul edilebilir),
 - b. ≥ 1 mm ST yükselmesi,
 - c. Anlamlı aritmi
 - d. Sistolik kan basıncında >10 mm Hg kalıcı düşme
 - e. Belirgin hipertansiyon (sistolik basınç >250 mm Hg veya diyastolik basınç >115 mm Hg)
4. Mükemmel egzersiz toleransı olan, yorulmayan hastalarda testi yöneten hekimin kararına göre tahmin edilen maksimum kalp hızına ulaşılması da testi sonlandırma nedeni olabilir.

halde maksimum kalp hızının en az %85'ine erişilemezse, ortopedik nedenler veya kalp dışı başka nedenlerle egzersiz kısıtlanıyorsa veya EKG değişiklikleri tartışmalı nitelikteyse kesin bir sonuca varılamaz. Hastada test öncesi olasılık çok düşük (olasılık <%10) olmadıkça, kesin sonuca varılamayan bir testten sonra alternatif bir invazif olmayan tanı testi gerçekleştirilmelidir. Ayrıca antiiskemik ilaçlar kullanan bir hastada 'normal' bulunan test, anlamlı koroner arter hastalığını dışlamaz.³⁶ Tanısal amaçlarla test, antiiskemik ilaçlar kullanmayan hastalarda yapılmalıdır; öte yandan bu, her zaman mümkün veya güvenli olmayabilir.

Egzersiz stres testi, anginanın tıbbi tedavi veya revaskülarizasyonla tedavi edilmesinden sonra tedavinin etkinliğini değerlendirmek için ya da semptomlar kontrol altına alındıktan sonra fiziksel egzersiz tavsiye etmek amacıyla da yararlı olabilir; ancak rutin periyodik egzersiz testlerinin hasta sonuçları üzerindeki etkisi formel olarak değerlendirilmemiştir.

Anginanın ilk tanısallık değerlendirilmesinde egzersiz EKG'sine ilişkin tavsiyeler**Sınıf I**

- (1) Angina semptomları bulunan ve yaş, cinsiyet ve semptomlara dayanılarak test öncesi koroner arter hastalığı olasılığı orta-yüksek düzeyde olan hastalar, egzersiz yapmak olanaksız değilse veya EKG'nin değerlendirilmesini önleyen EKG değişiklikleri yoksa (kanıt düzeyi B)

Sınıf IIb

- (1) İstirahat EKG'sinde ≥ 1 mm ST çökmesi bulunan veya digoksin kullanan hastalar (kanıt düzeyi B)
- (2) Yaş, cinsiyet ve semptomlara dayanılarak test öncesi koroner arter hastalığı olasılığı düşük (<%10) düzeyde olan hastalar (kanıt düzeyi B)

Kronik kararlı angina olan hastalarda rutin yeniden değerlendirilmeler için egzersiz EKG'sine ilişkin tavsiyeler**Sınıf IIb**

- (1) Klinik değişiklik yoksa rutin periyodik egzersiz EKG'si (kanıt düzeyi C)

Görüntülemeyle kombine stres testi

En yerleşik stresli görüntüleme teknikleri ekokardiyografi ve perfüzyon sintigrafisidir. Her ikisi de egzersiz stres testi veya farmakolojik stresle bir arada kullanılabilir ve bunların hem prognostik hem de tanısal değerlendirmelerdeki kullanımını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Yeni stresle görüntüleme teknikleri arasında ayrıca stresle MR görüntüleme de yer almaktadır. Bu test lojistik nedenlerle egzersizle stres yerine farmakolojik stres kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

Stresle görüntüleme tekniklerinin, geleneksel egzersiz EKG testine göre obstrüktif koroner arter hastalığını saptamada daha üstün tanısal performansı (Tablo 4), iskemi alanlarının yerini ve miktarını belirleyebilme yeteneği, istirahat EKG'sinde anormallikler bulunduğu veya hasta egzersiz yapamadığında tanısal bilgiler sağlama yetisini de içeren birkaç avantajı söz konusudur. Daha önce perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter bypass greft (KABG) uygulanan hastalarda iskemi yerini belirleme yetisi daha üstün olduğundan, genellikle stresle görüntüleme teknikleri yeğlenmektedir. Anjiyografik olarak doğrulanmış orta düzeyde koroner lezyonlar olan hastalarda, anatomik olarak uygun iskemi kanıtı, gelecekteki olaylara ilişkin tahmin etmenidir ve negatif stresle görüntüleme testi de kardiyak riski düşük, güvence verilebilecek hastaları belirlemek için kullanılabilir.

Ekokardiyografi ile egzersiz testi. Egzersizle stres ekokardiyografisi, EKG ile "klasik" egzersiz testine alternatif olarak ve stres sırasında miyokard iskemisinin varlığı veya yerleşimi ve boyutlarını belirlemeye ek bir inceleme olarak geliştirilmiştir. En sık bisiklet ergometrisiyle olmak üzere, semptomlarla sınırlı bir egzersiz testi yapılmadan önce bir istirahat ekokardiyografisi yapılmalı, egzersizin her evresinde ve egzersiz doruğunda mümkün olan her anda da görüntü alınmalıdır. Bu, teknik açıdan zor olabilir.³⁷ Anlamli koroner arter hastalığını saptamak için bildirilen duyarlılık ve özgüllükler sırasıyla, %53-93 ve %70-100'dür. Meta-analize bağlı olarak, egzersiz ekokardiyografisinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla, %80-85 ve %84-86 olarak bildirilmektedir.³⁸⁻⁴¹ Teknolojideki yeni ilerlemeler arasında, bölgesel duvar hareketi anormalliklerini saptamayı kolaylaştırmak üzere, kontrast maddesi kullanımıyla endokardiyal sınırın daha iyi belirlenmesi ve miyokard perfüzyonunu görüntülemek amacıyla enjektabl ilaçlar kullanılması yer almaktadır.⁴² Doku Doppler ve yüklenme (strain) hızı görüntülemelerindeki ilerlemeler daha da umut vericidir.

Doku Doppler görüntülemesi, bölgesel miyokard hareketlerinin (hız) nicel olarak saptanmasına olanak tanırken, yüklenme

ve yüklenme hızı görüntülemesi de bölgesel deformasyonu saptamaya olanak sağlar. Yüklenme, komşu bölgelerin hızları arasındaki fark, yüklenme hızı ise birim uzunluk başına olan farktır. Doku Doppler görüntülemesi ve yüklenme hızı görüntülemesi, stres ekokardiyografisinin tanısal performansını iyileştirmiş,⁴³ böylece ekokardiyografinin iskemik olaylar dizisinde iskemiye daha erken saptama yetisini de geliştirmiştir. Tekniklerin nicel doğası nedeniyle, uygulayıcılar arasındaki değişkenlik ve sonuçların yorumlanmasındaki öznellik de azalmaktadır. Sonuçta, doku Doppler ve yüklenme hızı görüntülemelerinin iskemiye saptamada kullanılan güncel ekokardiyografi tekniklerini tamamlaması ve daha geniş kapsamlı klinik koşullarda stres ekokardiyografisinin doğruluk ve tekrarlanabilirliğini iyileştirmesi beklenmektedir. Ayrıca doku Doppler görüntülemesinin, stres ekokardiyografisinin prognostik kullanımını da iyileştirebileceğine ilişkin bazı kanıtlar bulunmaktadır.⁴⁴

Miyokard perfüzyon sintigrafisiyle egzersiz testi. Ya bisiklet ergometrisi ya da yürüyen bantta uygulanan semptomla sınırlı bir egzersiz testiyle birlikte, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisinde (SPECT) en sık talyum-201 veya teknesyum-99m adlı radyofarmasötik maddeler kullanılır. Miyokard perfüzyonu sintigrafisi için ilk başlarda multipl görünümlü düzlemsel görüntüler kullanılmakla birlikte, lokalizasyon, nicelik saptama ve görüntü kalitesi açısından daha üstün olan SPECT büyük oranda bunun yerini almıştır. SPECT perfüzyon sintigrafisi, görece bölgesel miyokardiyal kan akışını yansıtan, bölgesel radyoaktif madde tutulum görüntüleri oluşturmak için kullanılmaktadır. Bu teknikte, miyokard hipoperfüzyonunda stres sırasında radyoaktif madde tutulumu, istirahat sırasındaki tutulumdan daha azdır. Akciğer alanlarında miyokardiyal perfüzyon maddesi tutulumunun artmış olması, ağır ve yaygın koroner arter hastalığı olan hastaları gösterir. SPECT perfüzyonu, KAH varlığına ilişkin olarak egzersiz elektrokardiyografisine göre daha duyarlı ve özgül bir tahmin olanağı sağlamaktadır. Hasta sevkine ilişkin yanlılık için düzeltme yapılmadığında, egzersizle sintigrafinin duyarlılığı genellikle %70-98 ve özgüllüğü de %40-90 olarak bildirilirken, meta-analize göre ortalama değerler %85-90 ve %70-75'tir.^{40,41,45,46}

Görüntüleme teknikleriyle birlikte farmakolojik stres testleri. İskeminin daha fizyolojik bir şekilde ortaya çıkarılması ve semptomların daha fizyolojik olarak değerlendirilebilmesi nedeniyle, mümkün olduğunda egzersizle görüntüleme yapılması yeğlenmekle birlikte, farmakolojik stres de kullanılabilir. Yeterince egzersiz yapamayan hastalarda perfüzyon sintigrafisi veya ekokardiyografiyle birlikte farmakolojik stres testleri yapılması endikedir ya da bu yaklaşım egzersiz testine alternatif olarak kullanılabilir. Bunun elde edilmesinde iki yaklaşım kullanılabilir: (i) miyokard oksijen tüketimini artıran ve fiziksel egzersizin etkisini taklit eden, artışı doz protokolünde dobutamin gibi kısa etkili bir semptomimetik ilaç infüzyonu ve (ii) ilaç verildiğinde perfüzyonu artan, hastalık bulunmayan koroner arterlerin suladığı bölgelerle, perfüzyonun daha az arttığı ya da hatta azaldığı (hırsızlık fenomeni), hemodinamik açıdan anlamlı darlık olan koroner arterlerin suladığı bölgeler arasında bir zıtlık oluşturan, koroner vazodilatatör (örneğin adenosin ve dipiridamol) infüzyonu.

Genel olarak farmakolojik stres güvenlidir ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Vazodilatatör (adenosin veya dipiridamol) verilen hastaların o sırada antirombositer olarak ya da

Tablo 4 Kararlı angina tanısında kullanılan incelemeler için test özelliklerinin özeti

	KAH Tanısı	
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Egzersiz EKG'si	68	77
Egzersizle eko	80-85	84-86
Egzersizle miyokard perfüzyonu	85-90	70-75
Dobutaminle stres eko	40-100	62-100
Vazodilatatörle stres eko	56-92	87-100
Vazodilatatörle stres miyokard perfüzyonu	83-94	64-90

başka amaçla dipiridamol kullanmadığından ve bu metabolizmayla etkileşime girebilen kafeinden testten önceki 12-24 saat içinde uzak durduğundan özellikle emin olunmalıdır. Adenozin astımlı hastalarda bronkospazmı tetikleyebilmekle birlikte, bu tür vakalarda alternatif stresör olarak dobutamin kullanılabilir. Farmakolojik stres perfüzyon ve farmakolojik stres eko incelemelerinin tanısal performansı da, egzersiz görüntüleme tekniklerinininkiyelerle benzer düzeydedir. Dobutaminle stres ekokardiyografi ve vazodilatör stresi için bildirilen duyarlılık ve özgüllük, sırasıyla %40-100 ve %62-100 ve %56-92 ve %87-100'dür.^{39,40} Adenozinle SPECT incelemesinin koroner arter hastalığını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü de %83-94 ve %64-90 aralığındadır.⁴⁰

Genel olarak, ister egzersiz ister farmakolojik stres kullanılsın, stres ekokardiyografi ve stres perfüzyon sintigrafisi uygulamaları birbirine çok benzemektedir. Hangisinin kullanılacağı seçimi, büyük oranda yerel olanaklara ve uzmanlığa dayanmaktadır. Stres ekokardiyografisinin stres perfüzyon sintigrafisine karşı avantajları arasında radyasyonsuz olmasının yanı sıra yüksek düzeyde özgüllük, kardiyak anatomi ve işlevin daha geniş değerlendirilmesi olasılığı, daha fazla erişilebilir olması ve düşük maliyet yer almaktadır. Ancak hastaların en az %5-10'unda yeterli bir eko penceresi bulunmamaktadır. Doku Doppler görüntülemesi gibi nicel ekokardiyografik tekniklerin geliştirilmesi, gözlemciler arası uyumun ve stres ekokardiyografisinin güvenilirliğinin artması yönünde atılmış bir adımdır.

Stresle görüntüleme tekniklerinin tanısal performans açısından egzersiz EKG'sinden üstün olduğunu destekleyen kanıtlar bulunmakla birlikte, gelen bütün hastalarda ilk seçenek olarak stresle görüntüleme testi uygulanmasının maliyeti önemli düzeydedir. Ancak stresle görüntülemenin, başta kadınlar gelmek üzere,^{47,48} test öncesinde hastalık olasılığı düşük olan hastalarda, egzersiz testi kesin sonuca varmayı sağlamadığında, revaskülarizasyon için lezyonların seçilmesinde ve revaskülarizasyondan sonra iskeminin değerlendirilmesinde önemli bir rolü de bulunmaktadır.^{49,50}

Miyokardiyal canlılığın saptanmasına yönelik yöntemlerin tanımlanması bu kılavuzun kapsamı dışında kalmakla birlikte, kısa bir süre önce bir ESC çalışma grubu tarafından kış uykusundaki miyokardın saptanmasında görüntüleme tekniklerine ilişkin bir bildiri yayımlanmıştır.⁵¹ Son olarak, stresle görüntüleme teknikleri iskeminin zaman içinde ve tedaviye yanıt olarak yerleşim ve boyutlarında görülen değişikliklerin doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilmekle birlikte, klinik durumda herhangi bir değişiklik olmaksızın düzenli aralıklarla rutin stresle görüntüleme yapılması tavsiye edilmemektedir.

Anginanın ilk tanısal değerlendirilmesinde görüntüleme teknikleriyle (ekokardiyografi veya perfüzyon) egzersiz stres testi kullanımına ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Stres sırasında EKG değişikliklerinin doğru bir şekilde yorumlanmasını önleyen, WPW, LBBB, >1 mm ST çökmesi, pace-maker ritmi gibi istirahat EKG'si anormallikleri bulunan hastalar (kanıt düzeyi B)
- (2) Anlamlı koroner arter hastalığı olasılığı yüksek olmayan ve tanının hâlâ kuşkulu kaldığı, egzersiz EKG'siyle sonuca varılamayan ama egzersiz toleransı makul düzeyde olan hastalar (kanıt düzeyi B)

Sınıf IIa

- (1) Daha önce revaskülarizasyon (PKG veya KABG) yapılan ve iskemi yerini belirlemenin önem taşıdığı hastalar (kanıt düzeyi B)
- (2) Olanaklar, maliyet ve insan kaynaklarının izin verdiği koşullarda egzersiz EKG'sine bir alternatif olarak (kanıt düzeyi B)
- (3) Atipik göğüs ağrısı olan kadınlar gibi, test öncesinde hastalık olasılığı düşük hastalarda egzersiz EKG'sine bir alternatif olarak (kanıt düzeyi B)
- (4) Koroner arteriyografide orta derecedeki lezyonların işlevsel şiddetini değerlendirmek için (kanıt düzeyi C)
- (5) Arteriyografi yapılmış hastalarda revaskülarizasyon seçenekleri planlanırken iskemi yerinin belirlenmesi için (kanıt düzeyi B)

Anginanın ilk tanısal değerlendirmesinde görüntüleme teknikleriyle (ekokardiyografi veya perfüzyon) farmakolojik stres kullanımına ilişkin tavsiyeler

Hasta yeterli egzersiz yapamıyorsa, Sınıf I, IIa ve IIb endikasyonlar daha önce değinildiği gibidir.

Stresle kardiyak manyetik rezonans. Dobutamin infüzyonuyla birlikte kardiyak manyetik rezonans (CMR) stres testi, iskeminin ortaya çıkardığı duvar hareketi anormallikleri veya perfüzyon anormalliklerini saptamak için kullanılabilir. Daha yüksek kaliteli görüntüleme nedeniyle, duvar hareketi anormalliklerini saptamanın, dobutaminle stres ekokardiyografisine eşdeğer olduğu gösterilmiştir.⁵² CMR perfüzyon incelemesi klinik uygulamaya sunulmak üzere geliştirilmekteyse de, sonuçlar şimdiden X-ışınlı koroner anjiyografi, pozitron emisyon tomografisi ve SPECT'ye göre iyidir.

Kısa bir süre önce yapılan, CMR'nin güncel endikasyonlarına ilişkin bir uzlaşma paneli, CMR duvar hareketi ve CMR perfüzyon görüntülemesi için Sınıf II tavsiyeler vermiştir (Sınıf II klinik açıdan önemli bilgiler sağlar ve sıklıkla yararlıdır; diğer teknikler buna benzer bilgiler sağlayabilir; sınırlı literatür ile desteklenmektedir).⁵³

İstirahatte ekokardiyografi

İstirahatte iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografisi, semptomların nedeni olabilecek kalp kapak hastalığı⁵⁴ ya da hipertrofik kardiyomiyopati⁵⁵ gibi başka hastalıkları dışlamak ya da saptamak ve ventriküler işlevi değerlendirmek için yararlıdır.³⁸ Ekokardiyografi, klinik olarak üfürüm saptanan, hipertrofik kardiyomiyopatiye uyan öykü veya EKG değişiklikleri olan, önceden miyokard infarktüsü geçiren ve kalp yetersizliği semptomları ya da bulguları olan hastalarda yalnızca tanısal amaçla yararlıdır. Kardiyak manyetik rezonans da yapısal kardiyak anormallikleri tanımlamak ve ventrikül işlevini değerlendirmek için kullanılabilirse de, yöntemle erişimin zorluğu bu amaçlarla rutin kullanımı kısıtlamaktadır.

Doku Doppler görüntülemesi ve yüklenme hızı ölçümündeki yeni gelişmeler, diyastolik işlevi inceleme yetisini büyük oranda geliştirmekle birlikte,^{56,57} tedavi ya da prognoz açılarından izole diyastolik disfonksiyonun klinik sonuçları daha az kesinlik taşımaktadır. Anginalı hastalarda kardiyak yapıyı ve işlevi değerlendirmenin tanısal kazançları çoğunlukla özgül altgruplarda yoğunlaşmakla birlikte, ventrikül işlevinin ölçümü [ekokardiyografinin (veya ventrikül işlevini değerlendirmenin alternatif yöntem-

lerinin çok daha geniş kapsamlı endikasyonlarının olduğu] risk katmanlandırmasında son derece önemlidir.

Anginada ilk tanısal değerlendirme için ekokardiyografiye ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Kalp kapak hastalığı veya hipertrofik kardiyomiyopati düşündürülen anormal oskültasyon bulguları olan hastalar (Kanit düzeyi B)
- (2) Kalp yetersizliğinden kuşku edilen hastalar (Kanit düzeyi B)
- (3) Daha önce ME geçirmiş olan hastalar (Kanit düzeyi B)
- (4) LBBB, Q dalgası veya EKG'de elektrokardiyografik sol anterior hemiblok da (solVH) dahil olmak üzere başka anlamlı patolojik değişiklik bulunan hastalar (Kanit düzeyi C)

Ambulatuvar EKG izleme. Ambulatuvar elektrokardiyografik (Holter) izleme, normal "günlük" aktiviteler sırasında miyokard iskemisi kanıtlarını ortaya çıkarabilmekle birlikte,⁵⁸ kronik kararlı angina pektorisli hastalarda egzersiz testinin sağladığından daha fazla tanısal ya da prognostik bilgiyi nadiren temin etmektedir.^{59,60} Ancak ambulatuvar izlemenin, vazospastik anginadan kuşku edilen hastalarda bir rolü söz konusu olabilir. Son olarak, kararlı angina bulunan ve majör aritmilerden kuşku edilen hastalarda holter izleme aritmi tanısında önemli bir yöntemdir. Kronik kararlı angina olan hastaların değerlendirilmesi için tekrarlanan ambulatuvar EKG izleme tavsiye edilmemektedir.

Anginada başlangıç tanısal değerlendirme için ambulatuvar EKG'ye ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Aritmiden kuşku edilen angina (Kanit düzeyi B)

Sınıf IIa

- (2) Vazospastik angina kuşkusu (Kanit düzeyi C)

Koroner kalsifikasyon ve koroner anatomiyi değerlendirmek için invazif olmayan teknikler

Bilgisayarlı tomografi. Elektron demeti bilgisayarlı tomografisi (EBCT) ve çok detektörlü veya çok kesitli BT'nin (HDCT) koroner kalsiyum varlığını saptama ve koroner kalsifikasyon nicel boyutlarını belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir. En sık kullanılan puan olan Agatston puanı,⁶¹ kalsifik plakların alanı ve yoğunluğuna dayanmaktadır. Özel yazılımla hesaplanmakta ve koroner kalsifikasyon miktarını saptamak için kullanılmaktadır. Toplama dayalı çalışmalarda koroner kalsifikasyonun saptanması, anlamlı koroner arter hastalığına ilişkin riskin daha yüksek olduğu hastaları belirleyebilmekle birlikte, kararlı angina olan hastalarda tanısal değerlendirme için rutin olarak koroner kalsifikasyon değerlendirilmesi tavsiye edilmemektedir.^{62,63}

EBCT ve MDCT için görüntü elde etme süreleri kısaltılmış ve çözünürlük geliştirilmiş, böylece intravenöz kontrast maddesi enjeksiyonuyla BT koroner anjiyografi yapılması mümkün olmuştur.⁶⁴ Koroner arterlerin invazif olmayan yoldan görüntülenmesi için iki teknikten en çok umut vaadeden MDCT veya çok kesitli BT'dir; ilk çalışmalar arterlerin mükemmel şekilde tanımlanabildiğini, arter duvarı ve plak özelliklerini inceleme olanağı bulunabileceğini düşündürmektedir. BT ile anjiyografinin koroner arter hastalığının saptanmasında duyarlılık ve (segmente özgü)

özgüllüğü, 16 kesitli BT tarayıcılarıyla sırasıyla %95 ve %98 olarak bildirilmiştir.⁶⁵ Bazı çalışmalarda 64 detektör kullanılarak, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %90-94 ve %95-97 olarak bildirilmekte, daha da önemlisi negatif tahmin değerinin %93-99 olduğu belirtilmektedir.^{66,67} BT ile anjiyografi konusunda konservatif bir öneri, test öncesi hastalık olasılığı düşük (<%10) ve işlevsel testi (egzersiz EKG'si veya stres görüntülemesi) belirsiz sonuç veren hastalarda olacaktır.

Kararlı anginada BT ile anjiyografi kullanımına ilişkin tavsiyeler

Sınıf IIb

- (1) Test öncesi hastalık olasılığı düşük, egzersiz EKG ya da stresle görüntüleme testi ile kesin sonuç alınamayan hastalar (Kanit düzeyi C)

Manyetik rezonansla arteriyografi. BT için olduğu gibi, manyetik rezonans teknolojisindeki gelişmeler, invazif olmayan kontrastlı MR koroner arteriyografi yapılmasına olanak sağlamıştır.⁵³ Ancak günümüzde bu, yalnızca araştırma için değerli bir gereç olarak ele alınabilir ve kararlı anginanın tanıya yönelik değerlendirilmesinde klinik pratikte rutin şekilde kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Koroner anatomiyi değerlendirmede invazif teknikler

Koroner arteriyografi

Koroner arteriyografi genellikle belirli bir tanı konulması ve tedavi seçeneklerinin kesinleştirilmesi amacıyla yapılan bir dizi testin parçası olarak uygulanmaktadır. Invazif olmayan testler, obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığını kabul edilebilir bir kesinlik derecesinde gösterebilmekte ve uygun şekilde yapılan risk katmanlandırmasıyla daha ileri risk katmanlandırmasına yönelik koroner arteriyografi gereksinimini belirlemek için kullanılabilir. Ancak yeti kaybı veya başka ciddi eşzamanlı hastalıklar bulunduğu kontrendike olabilir veya kesinlik taşımayan sonuçlar verebilir. Resüsitasyonla geri dönen kardiyak arrest ya da yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiden sonra klinik kararlar verilmesinde koroner arter hastalığı bulunup bulunmadığına ilişkin kesin bir tanı olması yararlıdır.^{68,69} Ayrıca, invazif olmayan testler, hem semptomatik hem de prognostik açıdan düşünülebilecek revaskularizasyon için uygun olup olmamayı değerlendirememektedir. Koroner arteriyografi, kararlı angina olan hastalarda koroner lümen darlığı bulunup bulunmadığına ilişkin güvenilir bilgiler sağlayan, terapötik seçenekleri (tıbbi tedaviye veya miyokard revaskularizasyonuna uygunluk) tanımlayan ve prognozu belirleyen bir inceleme olarak çok önemli bir yere sahiptir. Rutin tanıya yönelik kateterizasyonda birleşik majör komplikasyon oranı %1-2, birleşik ölüm, ME veya inme oranları ise %0.1-0.2'dir.⁷⁰

Geleneksel koroner arteriyografi luminal tıkanma boyutlarını belirlemekle birlikte, intravasküler ultrason (IVUS) ya da intrakoroner fizyolojik ölçümler gibi başka invazif teknikler intrakoroner lezyonların daha eksiksiz bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. IVUS ya da koroner akış hızının ölçülmesi (koroner vazodilatör yedeği) ya da intrakoroner arter basıncı (fraksiyonel akış yedeği), arteriyografide orta ağırlıkta lezyonlar belirlenen hastalarda tedaviye destek olmadığında ya da optimum perkütan girişimi kolaylaştırmada yardımcı olabilmekle birlikte, kararlı anginanın incelenmesinde rutin olarak gerekmemektedir (met-

nin eksiksiz olarak incelenmesi için www.escardio.org adresine bakınız).

Kararlı anginada tanı koyma amacıyla koroner anjiyografi kullanımına ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Şiddetli kararlı angina (Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırması Sınıf 3 veya üzeri), özellikle semptomlar tıbbi tedaviye yeterli yanıt vermiyorsa, test öncesinde hastalık olasılığı yüksek olan hastalar (Kanit düzeyi B)
- (2) Kardiyak arrest geçirip sağ kalanlar (Kanit düzeyi B)
- (3) Ciddi ventriküler aritmiler bulunan hastalar (Kanit düzeyi C)
- (4) Daha önce miyokard revaskülarizasyonu (PKG, KABG) uygulanan, erken olarak orta şiddette-şiddetli angina pektoris yinelemesi görülen hastalar (Kanit düzeyi C)

Sınıf IIa

- (1) İnvazif olmayan testlerde kesin tanıya yönelik bir sonuç alınamayan ya da değişik invazif olmayan yöntemlerle çelişen sonuçlar elde edilen, koroner arter hastalığı riski orta-yüksek düzeyde olan hastalar (Kanit düzeyi C)
- (2) PKG'den sonra restenoz riski yüksek olan hastalar; PKG prognoz açısından önem taşıyan bir alana yapılmış olmalıdır (Kanit düzeyi C)

Risk katmanlandırması

Kararlı anginada uzun vadeli prognoz değişkendir ve tedavi seçenekleri, basit semptom kontrolünden, prognozu olumlu yönde değiştirebilen güçlü ve genellikle pahalı stratejilere kadar birçok yöntemi içerecek şekilde genişlemiştir. Kararlı anginada riskin katmanlara ayrılması üzerinde konuşulurken, risk birincil olarak kardiyovasküler ölüm riski anlamına gelmekle birlikte, bu terim genellikle daha geniş anlamı olarak kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsünün toplamına ve bazı durumlarda daha da geniş kapsamlı, kardiyovasküler son noktaların kombinasyonları anlamında da kullanılmaktadır. Risk katmanlandırması işleminin iki amacı vardır: hastalar, işverenler, sigortacılar, eşzamanlı hastalıklar için tedavi planlayan kardiyolog dışındaki uzman hekimlerin prognoz konusunda bilgilendirilmesini sağlamak ve ikinci olarak da uygun tedaviyi seçmeye yardımcı olmak.

Başta revaskülarizasyon ve/veya yoğunlaştırılmış farmakolojik tedavi gelmek üzere, belirli tedavi seçenekleri için prognoza ilişkin yararlar sadece yüksek riskli altgruplarda belirgindir; prognozu zaten iyi olanlarda ise herhangi bir yarar elde edilebilse bile bu oldukça sınırlıdır. Bu da, kararlı anginanın değerlendirilmesinde erken evrelerde yüksek risk taşıyan, dolayısıyla daha yoğun tedavilerden yarar görme olasılığı en yüksek olan hastaların belirlenmesini zorunlu kılmaktadır.

Birincil korunma kılavuzları oluşturulurken, 10 yıllık kardiyovasküler mortalitenin $>5\%$ olması (yılıda $>0.5\%$) yüksek risk olarak kabul edilmektedir.⁷¹ Ancak kardiyovasküler hastalık (KVH) bulunan hastalarda yüksek risk ve düşük riskin mutlak düzeyleri açık bir şekilde tanımlanmamıştır.^{72,73} Bu problem, farklı topluluklarda risk tahmin etme sistemlerini karşılaştırma, risk tahminini bireyselleştirmenin doğruluğunu belirleme ve çoğu zaman ayrı ayrı incelenen, birden çok sayıdaki risk bileşeninin bir birey için risk tahmini halinde sentezlenmesindeki güçlüklerle bağlantılıdır. İlk risk tahminlerinin çoğunun tanımlanmış olduğu son kırk veya elli yılda, yüksek ve düşük riski nelerin oluşturduğuna ilişkin kamuoyunda

ve tıp camiasında algılamaların sürekli evrimi de eklendiğinde, bu tanım eksikliğinin nedenleri kolayca aşılammamaktadır.

Ancak, risk katmanlandırmasının bütün olası yönlerini birleştiren, güçlü ve taşınabilir bir risk tahmin modeli geliştirilmesini beklerken, klinik çalışma verilerine dayanan alternatif bir pragmatik yaklaşım da bulunmaktadır. Klinik çalışma verileri yorumlanır ve genellemeler yapılırken yanlılığa ilişkin problemler unutulmamalıdır; ancak bu tür veriler damar hastalığı bulunduğu kanıtlanmış hastalarda bile, modern geleneksel tedaviyle erişilebilecek mutlak risk düzeylerini tahmin edebilme olasılığı sağlamaktadır. Bu da, invazif incelemeler ya da yoğunlaştırılmış farmakolojik tedavi eşikleri belirlenmesi amacıyla, güncel koşullarda yüksek, düşük ve orta düzeyde riski oluşturduğu kabul edilebileceklerin tahminini kolaylaştırmaktadır.

PEACE⁷⁴ çalışmasında kardiyovasküler ölüm oranı, yılda 1% 'in altındayken, diyabetik MICRO-HOPE⁷⁵ hasta topluluğu ve IONA⁷⁶ hasta topluluğu gibi "yüksek riskli" gruplarda yıllık kardiyovasküler mortalite oranı $>2\%$ 'dir. Bu kılavuz açısından, metinde aksi belirtilmedikçe, geçerliliği iyi şekilde gösterilmiş bir risk tahmin modeline dayanılarak, anginal bir kişide yıllık kardiyovasküler mortalitenin $>2\%$ olduğu belirlenirse yüksek riskli, $<1\%$ yıllık kardiyovasküler mortalite düşük riskli ve $1-2\%$ ise orta düzeyde riskli olarak kabul edilmektedir.

Hastalarda riski katmanlara ayırmak için gerekli bilgi, klinik değerlendirme, stres testine yanıt, ventriküler işlevin nicel olarak değerlendirilmesi ve KAH yaygınlığından oluşan dört önemli bölüm içerir. Riski katmanlandırma işlemi genellikle piramit benzeri bir yapıyı izler, risk katmanlandırması yapılması gereken bütün hastalarda klinik değerlendirme yapılır, çoğunluğunda invazif olmayan bir iskemi ve ventrikül işlevi değerlendirmesine geçilir ve nihayet seçilmiş bir bölümde de koroner arteriyografi yapılır.

Klinik değerlendirmeyle risk katmanlandırması

Klinik öykü ve fizik muayene, çok önemli prognostik bilgiler verebilmektedir. Bu düzeyde elektrokardiyografi kolayca risk katmanlandırmasına eklenebilmekte ve daha önceki bölümlerde irdelenen laboratuvar testlerinin sonuçları da risk tahminini daha da değiştirebilmektedir. Diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, o sıradaki sigara alışkanlığı ve yüksek total kolesterolün (tedavisiz veya tedaviye rağmen), kararlı angina olan hastalarda veya koroner arter hastalığı saptanan diğer hasta gruplarında istenmeyen bir sonlanım için tahmin etmeni olduğu saptanmıştır. İleri yaş, geçirilmiş ME,^{77,78} kalp yetersizliği semptom ve bulguları,⁷⁷⁻⁷⁹ ve ortaya çıkma paterni (yeni ortaya çıkmış veya ilerleyici) ve özellikle tedaviye yanıt vermiyorsa, anginanın şiddeti de dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir.⁸⁰⁻⁸²

Koroner arteriyografi yapılan hastalarda tipik anginanın önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmekle birlikte, tipik anginanın prognozla olan ilişkisi, koroner arter hastalığı yaygınlığıyla olan ilişkisinden etkilenmektedir. Ancak anginanın ortaya çıkma paterni, angina sıklığı ve istirahat EKG anormallikleri, sağkalım ve ME geçirmeksizin sağkalım için bağımsız tahmin etmenleridir ve özellikle değerlendirmeden sonraki bir yılda olmak üzere, sonlanımı tahmininde basit bir puanlamada kullanılmak üzere birleştirilebilir (Şekil 2). Angina puanının prognoz üzerindeki etkisi üç yıldan sonra belirgin değildir ve ventrikül işlevleri korunduğunda en yüksek düzeydedir.^{72,80}

Fizik muayene de riski belirlemeye yardımcı olabilir. Periferik damar hastalığı (ister alt ekstremitte, ister karotiste olsun) varlığı,

Puan=angina seyri x (1 + sıklık) + ST/T anormallikleri		
Kararlı=0	(5'e kadar)	(6 puan)
İlerleyici=1		
Noktürnal ağrı=2		
Kararsız=3		

Şekil 2 Prognostik angina puanı. Prognozun tahmin edilmesinde anginanın ortaya çıkma paterni kullanılabilir.⁸⁰

kararlı angina hastalarında daha sonraki kardiyovasküler olaylar açısından riski yüksek olan bir grubu belirlemektedir. Ayrıca kalp yetersizliğiyle (sol V işlevini yansıtan) ilişkili bulgular da istenmeyen bir prognoz gösterir.

İstirahat EKG'sinde anormallikler bulunan kararlı angina olan hastalar: geçirilmiş ME, LBBB, sol anterior hemiblok, solVH, ikinci veya üçüncü derecede AV blok ya da atriyal fibrilasyon (AF) olanlarda gelecekte kardiyovasküler olay ortaya çıkma riski, EKG'si normal olanlardan daha yüksektir. Söz konusu çalışmaların çoğunun ileri anjiyografik değerlendirme için sevk edilen hastalarla yapıldığı kabul edilerek, kararlı anginalı seçilmemiş bir hasta topluluğunda temel riskin belirtilen çalışmaların çoğunda yer alan hastalardan daha düşük olması mümkündür.

Kararlı anginada EKG ve laboratuvar testlerini de içeren klinik değerlendirmeye risk katmanlandırmasına ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Bütün hastalarda ayrıntılı klinik öykü ve VKI ve/veya bel çevresini de içeren fizik muayene, ayrıca semptomların eksiksiz şekilde tanımlanması, işlevsel bozukluk boyutlarının belirlenmesi, tıbbi öykü ve kardiyovasküler risk profili (Kanıt düzeyi B)
- (2) Bütün hastalarda istirahat EKG'si (Kanıt düzeyi B)

Stres testiyle risk katmanlandırması

Stres testi, tek başına ya da görüntülemeyle birlikte egzersizle veya farmakolojik yolla stres şeklinde yapılabilir. Stres testinden elde edilen prognostik bilgiler yalnızca basit bir iki bileşenli yanıt olarak iskemi saptanmasıyla ilgili olmayıp, iskemik eşiği, iskemi boyutları ve şiddeti (görüntüleme teknikleri için) ve işlevsel kapasiteyi de (egzersiz testi için) gösterir. Stres testi tek başına gelecekteki olayları tahmin için yetersizdir. Egzersiz testiyle risk katmanlandırması, klinik muayeneden kolayca elde edilebilecek verileri de içeren bir sürecin parçası olmalı, tek başına yapılmamalıdır. Yani stres testi, hastanın risk durumuna ilişkin ek bilgiler sağlamak için yapılmaktadır.

KAH olduğundan kuşkulanılan ya da KAH bulunduğu bilinen semptomatik hastalarda, acil kalp kateterizasyonu endikasyonu bulunmadıkça, gelecekteki kardiyak olay riskini değerlendirmek amacıyla stres testi yapılmalıdır. Ancak stres testlerine ilişkin rastgele yönlümlü çalışma yayımlanmamıştır ve bu nedenle veritabanında yalnızca gözleme dayanan çalışmalar yer almaktadır. İlk yapılacak stres testinin seçimi, hastanın istirahat EKG'si, fizik egzersiz yetisi, lokal uzmanlık ve mevcut teknolojilere dayandırılmalıdır.

Egzersiz EKG'si. Egzersiz EKG'sinin koroner arter hastalığından kuşkulanılan ya da KAH olduğu bilinen hastalarda risk katmanlandırmasında önemli bir gereç olduğu yaygın şekilde doğrulanmıştır. Prognostik egzersiz testi göstergeleri arasında, egzersiz kapasitesi ve egzersizle ortaya çıkan iskemi (klinik ve elektrokardiyografik) yer alır. Maksimum egzersiz kapasitesi istikrarlı bir prognostik göstergedir; bu ölçü istirahatte ventriküler işlev bozukluğunun boyutlarından ve egzersizin ortaya çıkardığı daha fazla sol V işlev bozukluğundan en azından kısmen etkilenmektedir.^{29,83} Ancak egzersiz kapasitesi yaş, genel fiziksel durum, eşzamanlı hastalıklar ve psikolojik durumdan da etkilenmektedir. Egzersiz kapasitesi, maksimum egzersiz süresi, erişilen maksimum MET, Watt olarak elde edilen maksimum işyükü, maksimum kalp hızı ve çift (hız-basınç) ürünle ölçülebilir. Egzersiz kapasitesini ölçmede kullanılan özgül değişkenin hangisi olduğu, değerlendirilmede bu parametrenin de dikkate alınmasına göre daha az önem taşımaktadır. KAH bulunduğu bilinen, sol V işlevleri normal ya da hafifçe bozuk olan hastalar arasında 5 yıllık sağkalım, egzersiz toleransı daha iyi olan hastalarda daha fazladır.^{29,77,84-86}

Duke yürüme bandı puanı

Dakika olarak egzersiz süresi	<i>n</i>
mm ST çökmesi x 5	- <i>n</i>
Angina (kısıtlayıcı değil x 4)	- <i>n</i>
Angina (kısıtlayıcı x 8)	- <i>n</i>

Risk		1 yıllık mortalite
Düşük risk	≥5	%0.25
Orta	4-10	%1.25
Yüksek	≤-11	%5.25

Şekil 3 Duke yürüme bandı puanı.⁸⁸

Birkaç çalışmada, birden çok egzersiz değişkeninin prognostik bir puanlama için birleştirilmesi denenmiştir. Belirli bir hastada, egzersiz doruğunda kalp hızı, ST segmenti çökmesi, test sırasında angina olup olmaması, doruk işyükü ve ST segmenti eğimi kombinasyonu gibi birkaç egzersiz değişkeni içeren çokdeğişkenli analiz, stres testinin klinik değerini önemli ölçüde artırmaktadır.^{84,87-89}

Duke yürüme bandı puanı (Duke treadmill score; DTS), egzersiz süresi, ST değişikliği ve egzersiz sırasında anginayı birleştirerek hastanın riskini hesaplayan, geçerliliği çok iyi gösterilmiş bir ölçektir⁸⁴⁻⁸⁸ (Şekil 3). KAH varlığından kuşkulanılan bir hasta topluluğunda bu puanın ilk tanımlanmasında, düşük risk gösteren puanlar alan hastaların üçte ikisinde 4 yıllık sağkalım oranı %99 (ortalama yıllık mortalite oranı %0.25) ve yüksek risk gösteren puanlar alan hastalarda da 4 yıllık sağkalım oranı %79'dur (ortalama yıllık mortalite oranı %5). DTS gibi puanlar kullanılan ya da kullanılmayan durumlarda, egzersiz ve klinik parametrelerin birleştirilmesinin, koroner arter hastalığı bulunduğu bilinen veya bu hastalıktan kuşkulanılan bir hasta topluluğunda yüksek ve düşük risk gruplarını birbirinden ayırt etmede etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Stres ekokardiyografisi. Stres ekokardiyografisi de hastaları daha sonra gelişebilecek kardiyovasküler olay riskine göre katmanlandırmada etkili bir şekilde kullanılabilir^{41,90} ve mükemmel bir negatif tahmin değerine sahiptir;^{91,92} testin negatif sonuç verdiği hastalarda katı olay oranı (ölüm veya ME) yılda <%0.5'tir. Gelecekte olay ortaya çıkma riski, hem istirahatte duvar hareketi anormalliklerinin sayısından hem de stres ekokardiyografisinde ortaya çıkarılabilen duvar hareketi anormalliklerinden etkilenir ve daha fazla istirahat anormalliği ve daha fazla ortaya çıkarılabilen iskemi varlığı, daha yüksek riskle ilişkilidir.³⁸ Yüksek riskli bir hasta kohortunun belirlenmesi, ileri incelemeler ve/veya girişimlerin doğru seçilmesine olanak sağlar.

Stresle perfüzyon sintigrafisi. Normal stres miyokard perfüzyonu görüntüleri, selim bir prognoz açısından güçlü tahmin değeri taşır. Binlerce hasta içeren birkaç çalışmada, normal stres perfüzyon incelemesinin gelecekte yılda <%1 kardiyak ölüm ve miyokard infarktüsü oranıyla ilişkili olduğu bulunmuştur ve bu değer neredeyse toplum genelindeki kadardır. Görüldüğü kadarıyla, bunun tek istisnası, yüksek riskli yürüme bandı EKG puanı veya istirahatte ağır sol V işlev bozukluğu bulunanlar arasında normal perfüzyon görüntüleri elde edilen hastalardır.⁹³

Tersine, stres perfüzyon sintigrafisinde anormal bulguların, şiddetli KAH ve daha sonraki kardiyak olaylarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Stresle ortaya çıkarılan büyük boyutlu perfüzyon defektleri, birden çok koroner arter alanında defektler, stres sonrası geçici iskemik sol V dilatasyonu ve talyum 201 ile incelenen hastalarda, egzersizden sonra veya farmakolojik stres görüntülerinde akciğer tutulumunda artma, istenmeyen prognostik göstergelerdir.^{46,94}

Egzersizle stres görüntülemesi, semptomlar, egzersiz toleransı ve egzersize hemodinamik yanıtla ilişkili, tek başına ekokardiyografi verileri veya perfüzyon verilerinden elde edilenlere eklenen bilgiler nedeniyle, farmakolojik stres görüntülemesinden daha fazla prognostik bilgi sağlar.

Egzersiz yapabilmeyen kararlı anginalı hastalarda egzersizle stres EKG'sine göre risk katmanlandırmasına ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Başlangıç değerlendirmesi yapılan, anlamlı istirahat EKG anormalliği olmayan bütün hastalar (Kanıt düzeyi B)
- (2) Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda semptom düzeyinde anlamlı değişim olduktan sonra (Kanıt düzeyi C)

Sınıf IIa

- (1) Revaskülarizasyondan sonra, semptomatik durumda anlamlı bozulma olan hastalar (Kanıt düzeyi B)

Egzersiz yapabilmeyen kararlı anginalı hastalarda egzersizle stres görüntülemesine (perfüzyon veya ekokardiyografi) göre risk katmanlandırmasına ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Stres sırasındaki EKG değişikliklerinin doğru yorumlanmasını önleyen WPW, LBBB, >1 mm ST çökmesi, pacemaker ritmi gibi istirahatte EKG anormallikleri (Kanıt düzeyi C)
- (2) Kesin sonuca vardırılmayan egzersiz EKG'si olan, ancak hastalık olasılığı orta veya yüksek düzeydeki hastalar (Kanıt düzeyi B)

Sınıf IIa

- (1) Revaskülarizasyondan sonra semptomlarda ağırlaşma olan hastalar (Kanıt düzeyi B)
- (2) Olanaklar, maliyet veya kişisel kaynakların izin verdiği durumlarda, egzersiz EKG'sine alternatif olarak (Kanıt düzeyi B)

Kararlı anginada farmakolojik stres görüntülemesine (perfüzyon veya ekokardiyografi) göre risk katmanlandırmasına ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Egzersiz yapamayan hastalar
Diğer sınıf I ve II endikasyonlar, egzersiz yapabilmeyen ama yerel olanakların egzersizle görüntülemeyi içermediği durumlarda,

kararlı anginada egzersizle stres görüntülemesi (perfüzyon veya ekokardiyografi) için olduğu gibidir.

Ventrikül işlevine göre risk katmanlandırması

Uzun süreli sağkalım için en güçlü tahmin etmeni sol V işlevidir. Kararlı angina olan hastalarda sol V EF düştükçe mortalite yükselmektedir. İstirahat EF değerinin <%35 olması, >%3 yıllık mortalite oranıyla ilişkilidir.^{77,79,95,96} CASS kayıt çalışmasının uzun süreli izlem verileri, ölüm vakalarının %72'sinin, hasta topluluğunun sol V işlev bozukluğu ya da ağır koroner arter hastalığı olan %38'inde ortaya çıktığını göstermiştir. Ejeksiyon fraksiyonu >%50, %35-49⁹⁶ ve <%35 olan hastalarda 12 yıllık sağkalım oranı sırasıyla, %73, %54 ve %21'dir ($P < 0.0001$). Öte yandan, EKG'si normal ve klinik açıdan şiddetli KAH için riski düşük olan hastalarda prognoz mükemmeldir.⁸² Ventrikül işlevi, koroner anatomisine fazladan prognostik bilgiler kazandırmaktadır.

Daha önce anahatları belirtilen klinik değerlendirme, hangi hastalarda kalp yetersizliği bulunduğunu, dolayısıyla gelecekte kardiyovasküler olaylara ilişkin riskin önemli derecede artmış olduğunu gösterebilir. Ancak asemptomatik ventrikül işlev bozukluğu prevalansı da dikkate alınmayacak kadar düşük değildir⁹⁷⁻⁹⁹ ve klinik kalp yetersizliğinin iki katına varan değerler bildirilmiş, bu durumun ortaya çıkmasında majör risk faktörünün iskemik kalp hastalığı varlığı olduğu saptanmıştır.

Ventrikül boyutlarının, kararlı angina olan hastalarda iki yıllık izlemde egzersiz testi sonuçlarına fazladan yararlı prognostik bilgiler eklediği gösterilmiştir.¹⁰⁰ Angina bulunmayan hipertansif hastalarla yapılan bir çalışmada, ventrikül yapısı ve işlevini değerlendirmek için ekokardiyografi kullanımı, bütün hastaların %37'sinin orta/düşük risk grubundan yüksek risk grubuna yeniden sınıflandırılmasıyla sonuçlanmıştır.¹⁰¹ Avrupa hipertansiyon tedavi kılavuzlarında hipertansif hastalara ekokardiyografi yapılması tavsiye edilmektedir.¹⁰² Anginalı diyabet hastalarında da özel bir dikkat gerekmektedir. Anginalı diyabet hastalarında ekokardiyografinin, hepsi de diyabetik hasta topluluğunda daha yaygın görülen, solVH ve sistolik işlev bozukluğunun yanı sıra diastolik işlev bozukluğunu da gösterme avantajı söz konusudur. Sonuçta, kararlı angina olan hastalarda riske göre katmanlandırma da ventrikül işlevlerinin değerlendirilmesi arzu edilmektedir ve hipertansiyon ya da diyabet hastalarında ventrikül hipertrofisi (ekokardiyografi veya MR ile) ve ventrikül işlevinin değerlendirilmesi özellikle yararlıdır. Diğer hastaların çoğu için, ventrikül işlevini belirlemeye yönelik inceleme seçimi, daha önce yapılmış veya planlanmakta olan diğer testlere ve başka yöntemlerle tahmin edilen risk düzeyine bağlı olacaktır. Örneğin, stres görüntüleme testi yapılan bir hastada ek bir inceleme gerçekleştirilmeden, ventrikül işlevini tahmin etmek mümkün olabilir ya da düşük işyükünde kuvvetli pozitif egzersiz testine dayanılarak koroner arteriyografi için randevu verilen, geçirilmiş ME veya başka bir ekokardiyografi endikasyonu olmayan bir hastada, arteriyografi sırasında ventrikül sistolik işlevi de değerlendirilebilir.

Kararlı anginada ventrikül işlevinin ekokardiyografik değerlendirilmesiyle risk katmanlandırmasına ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Geçirilmiş ME, kalp yetersizliği semptom ya da bulguları veya istirahat EKG'sinde anormallikler olan hastalarda istirahat ekokardiyografisi (Kanıt düzeyi B)

- (2) Hipertansif hastalarda istirahat ekokardiyografisi (Kanıt düzeyi B)
 (3) Diyabet hastalarında istirahat ekokardiyografisi (Kanıt düzeyi C)

Sınıfı IIa

- (1) ME geçirmemiş, koroner arteriyografi çekilmesi için başka neden bulunmayan, istirahat EKG'si normal olan hastalarda istirahat ekokardiyografisi (Kanıt düzeyi C)

Koroner arteriyografiyle risk katmanlandırması

Koroner arteriyografinin, akut koroner olaylara yol açma olasılığı yüksek, hassas plakları belirleme konusundaki bilinen sınırlı yönlerine rağmen, koroner arteriyografide lümen tıkanmanın yaygınlığı ve şiddeti ile koroner arter hastalığı yerleşiminin, angina olan hastalarda önemli prognostik göstergeler olduğu inandırıcı bir şekilde gösterilmiştir.^{79,95,103,104}

Hastalık şiddeti ile daha sonra gelişecek kardiyak olay riski arasında bağlantı kurmak üzere, birkaç prognostik indeks kullanılmaktadır; bunlardan en basit ve en yaygın kullanılanı, tek damar, iki damar, üç damar veya sol ana (LM) KAH şeklindeki sınıflandırmadır. Tıbbi tedavi uygulanan hastaların yer aldığı CASS kayıt çalışmasında koroner arterleri normal olan kişilerde 12 yıllık sağkalım oranı %91 iken, tek damar hastalığı olanlarda %74, iki damar hastalığı olanlarda %59 ve üç damar hastalığı olanlarda da %50'dir ($P < 0.001$).⁹⁶ LM koroner arterde ağır darlık bulunan hastalarda tıbbi tedaviyle prognoz kötüdür. Ağır proksimal sol anterior desendan (LAD) hastalık varlığı da sağkalım oranını anlamlı düzeyde düşürmektedir. Üç damar hastalığı artı >%95 proksimal solAD darlığı bulunduğu, 5 yıllık sağkalım oranının %54, solAD darlığı olmayan üç damar hastalığında ise %79 olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁴

Uygun yerde kullanıldığında, invazif olmayan testlerin istenmeyen olaylar açısından kabul edilebilir düzeyde tahmin değeri söz konusudur. Bu, en fazla test öncesinde ağır KAH olasılığı düşük olduğunda geçerlidir. Hesaplanan yıllık kardiyovasküler mortalite oranı %1 ve altında olduğunda, prognozu olumlu yönde değiştirilebilecek hastaların belirlenmesi için koroner anjiyografi kullanımı büyük bir olasılıkla uygun değildir. Tersine, yıllık kardiyovasküler mortalite oranı >%2 olan hastalarda bu uygulama yerindedir. Orta düzeyde, yılda %1-2 risk taşıyan grupta, arteriyografiye ilerleme gereksinimine ilişkin kararlara, hastalardaki semptomlar, işlevsel durum, yaşam tarzı, meslek, eşzamanlı hastalıklar ve ilk tedaviye alınan yanıt gibi çeşitli faktörler yön vermektedir.

Toplumun ve medyanın mevcut tıbbi teknolojiye ilgisinin artması ve internet ve diğer bilgi kaynaklarına erişimin yaygınlaşmasıyla, hastaların genellikle kendi durumlarına ilişkin inceleme ve tedavi seçenekleri konusunda önemli boyutta bilgisi olacaktır. Hekimin görevi, hastanın belirli bir işlemlerle ilgili risk ve potansiyel yarar veya yarar elde edememe olasılığı konusunda tam bilgilendirilmesini sağlamak ve kararlarına uygun şekilde rehberlik yapmaktır. Bazı hastalar hâlâ girişim yerine tıbbi tedaviyi düşünebilir ya da kendilerine sunulan kanıtlardan bağımsız olarak tanıya ilişkin kuşku düzeyini kabul edilemez bulabilir. Angina bulunan, invazif girişimleri reddeden, revaskülarizasyondan kaçınmayı yeğleyen, PKG veya KABG için aday olmayan ya da bu girişimlerle yaşam kalitesinde düzelme olmayacak hastalarda koroner arteriyografi yapılmamalıdır.

Kararlı angina olan hastalarda koroner arteriyografiyle risk katmanlandırmasına ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Invazif olmayan testlere dayanılarak, istenmeyen bir sonuç için yüksek risk taşıyan hastalar, angina semptomları hafif veya orta düzeyde olsa bile (Kanıt düzeyi B)
 (2) Şiddetli kararlı angina (Kanada Kardiyovasküler Derneği (CCS) Sınıflandırması'na göre Sınıf 3), özellikle semptomlar tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veriyorsa (Kanıt düzeyi B)
 (3) Majör kalp dışı cerrahi, özellikle damar cerrahisi (aort anevrizması onarımı, femoral bypass, karotis endarterektomisi) yapılması planlanan, invazif olmayan testlerde orta-yüksek risk özellikleri taşıyan, kararlı angina olan hastalar (Kanıt düzeyi B)

Sınıf IIa

- (1) Invazif olmayan testlerde kesin sonuç alınamayan veya değişik invazif olmayan testlerden çelişkili sonuçlar alınan hastalar (Kanıt düzeyi C)
 (2) PKG prognoz açısından önemli bir alana uygulandığında, PKG'den sonra tekrar darlık gelişme riski yüksek olan hastalar (Kanıt düzeyi C)

Kararlı anginanın değerlendirilmesinde incelemelerin rutin kullanımına ilişkin tavsiyelerin özeti, tanı ve prognozla ilişkili kanıt düzeyleriyle birlikte *Tablo 5* ve *6*'da sunulmuştur.

Tanıya yönelik özel durumlar: Koroner arterlerin "normal" olduğu durumda angina

Göğüs ağrısı semptomları nedeniyle koroner arteriyografi yapılan hastaların, başta kadınlar olmak üzere önemli bir bölümünde anlamlı KAH yoktur.¹⁰⁵ Bu hastalarda göğüs ağrısının özellikleri aşağıdaki üç olasılıktan birini düşündürür: (i) anginal olmayan ağrı, (ii) vazospastik angina da dahil olmak üzere, atipik angina, (iii) kardiyak Sendrom X.

Sendrom X

Klinik tablo. Sendrom X'in üzerinde tam anlaşmaya varılmış bir tanımı bulunmamakla birlikte, klasik 'Sendrom X' tarifine uymak için şu üç özellik bulunmalıdır

- (1) egzersizle ortaya çıkan tipik angina (tek başına veya istirahat anginası ve dispneyle birlikte)
 (2) pozitif egzersizle stres EKG'si veya başka stres görüntüleme testleri
 (3) normal koroner arterler

Göğüs ağrısı sık ortaya çıkar ve anginal ataklar genellikle haftada birkaç kez, ancak kararlı bir paternle görülür. Bu nedenle, Sendrom X kronik kararlı anginaya benzer. Ancak 'Sendrom X' çalışmalarında incelenen hastalardaki klinik tablolar çok değişkendir ve genellikle egzersiz sırasında ortaya çıkan göğüs ağrısının yanında istirahat anginası da bulunur.¹⁰⁷ Sendrom X bulunan hastaların bir alt grubunda, mikrovasküler işlev bozukluğu varlığı gösterilebilir ve buna sıklıkla "mikrovasküler angina" adı verilir.¹⁰⁸

Göğüs ağrısı ve "normal koroner arterleri" olan hasta topluluğunda tek başına ya da ventriküler hipertrofiyle birlikte arteriyel hipertansiyon sık görülmektedir. Hipertansif kalp hastalığının

Tablo 5 Kararlı anginanın değerlendirilmesinde rutin invazif olmayan incelemelere ilişkin tavsiyelerin özeti

Test	Tanı için		Prognoz için	
	Tavsiye sınıfı	Kanıt düzeyi	Tavsiye sınıfı	Kanıt düzeyi
Laboratuvar testleri				
Tam kan sayımı, kreatinin	I	C	I	B
Açlık glukozu	I	B	I	B
Açlık lipid profili	I	B	I	B
hs C-reaktif protein, homosistein, lp(a), ApoA, ApoB	IIb	B	IIb	B
EKG				
İlk değerlendirme	I	C	I	B
Angina epizodu sırasında	I	B		
Birbirini izleyen kontrollerde rutin periyodik EKG	IIb	C	IIb	C
Ambulatuvar EKG monitörizasyonu				
Aritmi kuşkusunda	I	B		
Vazospastik angina kuşkusunda	IIa	C		
Normal egzersiz testi olan angina kuşkusunda	IIa	C		
Akciğer filmi				
Kalp yetersizliği kuşkusunu veya kardiyak oskültasyonda anormallik olduğunda	I	B	I	B
Anlamlı akciğer hastalığı kuşkusunda	I	B		
Ekokardiyogram				
Kalp yetersizliği kuşkusunu, anormal oskültasyon, anormal EKG, Q dalgaları, dal bloğu, belirgin ST değişikliğinde	I	B	I	B
Geçirilmiş MI'de			I	B
Hipertansiyon veya diabetes mellitusta	I	C	I	B/C
SolV işlevi alternatif şekilde değerlendirilmeyecek olan orta ya da düşük riskli hastalarda			IIa	C
Egzersizle EKG				
Hasta egzersiz yapamıyor veya EKG yorumlanamaz nitelikte değilse, ilk değerlendirme için ilk sırada uygulanır	I	B	I	B
KAH bulunduğu bilinen, semptomlarda anlamlı kötüleşme olan hastalar			I	B
Angina kontrol altına alındıktan sonra rutin periyodik test olarak	IIb	C	IIb	C
Egzersizle görüntüleme tekniği (eko ya da sintigrafi)				
EKG'si yorumlanamayan hastalarda ilk değerlendirmede	I	B	I	B
Egzersiz testi kesin sonuca vardırmayan (ama yeterli egzersiz toleransına sahip) hastalarda	I	B	I	B
Revaskülarizasyondan sonra angina ortaya çıkanlarda	IIa	B	IIa	B
Revaskülarizasyon planlanırken iskemi yerinin belirlenmesinde	IIa	B		
Arteriyografideki orta dereceli lezyonların işlevsel şiddetinin değerlendirilmesinde	IIa	C		
Farmakolojik stres görüntülemesi				
Egzersiz yapamayan hastalarda	I	B	I	B
Egzersiz toleransı kötü olduğundan egzersiz testi kesin sonuca vardırmayan hastalarda	I	B	I	B
Miyokard canlılığının değerlendirilmesinde	IIa	B		
Diğer endikasyonlar, yerel olanakların egzersiz testinden daha çok farmakolojik testler lehinde olduğu egzersiz görüntülemesindeki gibidir	IIa	B	IIa	B
İnvazif olmayan BT ile arteriyografi				
Hastalık olasılığı düşük, stres testi karar verilmeyen veya pozitif stres testinde	IIb	C		

da endotel işlev bozukluğu,¹⁰⁹ solVH, diyastolik işlev bozukluğuyla birlikte interstisyel ve perivasküler fibrozis,¹¹⁰ miyokardiyal ve koroner ultrastrüktürel değişiklikler¹¹¹ ve koroner akış yedeğinde azalma vardır.¹¹² Bu değişiklikler ayrı ayrı ya da birlikte, miyokard oksijen gereksinimine göre koroner kan akışını bozabilir ve anginaya neden olabilir. Çoğu zaman bu tür vakalarda tedavi, kardiyovasküler sistemin işlevsel ve yapısal bütünlüğünü yeniden kazandırmak için hipertansiyonun kontrolü üzerinde odaklanmalıdır.¹¹³

Prognoz. Sendrom X olan hastalarda mortalite açısından prognozun olumlu olduğu izlenimi edinilmekle birlikte,¹¹⁴ bu

hastalarda morbidite yüksektir^{115,116} ve bu durum sıklıkla göğüs ağrısı ataklarının devam etmesi ve yeniden hastaneye başvurma ile ilişkilidir.¹¹⁷ Bu hasta topluluğunda endotel işlev bozukluğu varlığını saptamanın, ileride aterosklerotik koroner hastalığı gelişme riski taşıyan¹¹⁸ ve daha önce düşünüldüğünden daha az selim prognoza sahip bir altgrubu¹¹⁶ gösterebileceğine ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır.

Sendrom X tanısı

Egzersizle angina ortaya çıkan bir hastada arteriyografide koroner arterler normal ya da tıkanmamış bulunur ama egzersize

Tablo 6 Kararlı anginada revaskülarizasyona ilişkin tavsiyelerin özeti

Endikasyon	Prognoz için ^a		Semptomlar için ^b		Çalışmalar
	Tavsiye sınıfı	Kanıt düzeyi	Tavsiye sınıfı	Kanıt düzeyi	
PKG (PKG için uygun anatomi, uygun risk katmanlandırması ve hastayla görüşülmüş olduğu varsayılarak)					
Tıbbi tedaviye rağmen CCS Sınıf I-IV angina ve tek damar hastalığı			I	A	ACME, MASS
Tıbbi tedaviye rağmen CCS Sınıf I-IV angina ve çoklu damar hastalığı (diyabetik değil)			I	A	RITA 2, VA-ACME
İlaçlarla minimum semptomlar (CCS Sınıf I) ve bir, iki veya üç damar hastalığı olduğu halde geniş alanda iskemi gösteren nesnel kanıtlar	IIb	C			ACIP
KABG (cerrahiye uygun anatomi, uygun risk katmanlandırması ve hastayla görüşülmüş olduğu varsayılarak)					
Angina ve sol ana koroner kök hastalığı	I	A	I	A	CASS, Avrupa Koroner cerrahi çalışması, VA Çalışması, Yusef meta-analizi
Angina, üç damar hastalığı ve geniş alanda iskemi gösteren nesnel kanıtlar	I	A	I	A	
Angina, üç damar hastalığı ve bozuk ventrikül işlevleri	I	A	I	A	
Angina ve proksimal solAD'de hastalık da dahil olmak üzere iki veya üç damar hastalığı	I	A	I	A	
Çoklu damar hastalığıyla CCS Sınıf I-IV angina (diyabetik)	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-I, SoS, ARTs, Yusef ve ark., Hoffman ve ark.
CCS Sınıf I- IV angina ve çok damar hastalığı (diyabetik değil)			I	A	
Tıbbi tedaviye rağmen CCS Sınıf I- IV angina ve proksimal solAD'de ağır hastalık da dahil olmak üzere tek damar hastalığı			I	B	MASS
Tıbbi tedaviye rağmen CCS Sınıf I- IV angina ve proksimal solAD'de ağır hastalık hariç olmak üzere tek damar hastalığı			IIb	B	
İlaçlarla semptomların minimum (CCS Sınıf I) olduğu angina ve bir, iki ya da üç damar hastalığı olmakla birlikte, geniş alanda iskemi gösteren nesnel kanıtlar	IIb	C			ACIP

^a Semptomatik açıdan revaskülarizasyona ilişkin tavsiyeler, kanıtların mevcut olduğu semptomatik dereceler yelpazesini dikkate almakta olup, bütün semptomatoloji yelpazesi boyunca revaskülarizasyon yapılmasına yönelik bir talimat olarak değil, belirtilen şekilde kullanılmalıdır.
 CCS= Kanada Kardiyoloji Derneği (Cardiac Canadian Society)
^b Prognoz, mortalite, kardiyak veya kardiyovasküler mortalite ya da miyokard infarktüsüyle birlikteki mortalite üzerindeki etkilerle ilişkilidir
^c Semptom, angina sınıfı, egzersiz süresi, yürüme bandı testinde anginaya kadar geçen süre, angina için yeniden hastaneye yatırılma ya da işlevsel kapasite ya da yaşam kalitesine ilişkin diğer parametrelerde değişikliklerle ilişkilidir.

bağlı iskeminin nesnel bulguları (egzersiz EKG'sinde ST çökmesi, sintigrafiyle iskemik değişiklikler) saptanırsa, Sendrom X tanısı konulabilir. Bu ağrının, özefageal dismotilite, fibromiyalji ya da kostokondritin neden olduğu kardiyak olmayan göğüs ağrısından ayırt edilmesi gereklidir. Uygun provokasyon testleriyle koroner arter spazmının da dışlanması gerekir. Endotel işlev bozukluğu, asetilkoline epikardiyal koroner arter çap yanıtıyla belirlenebilir. Asetilkolin provokasyonu kullanılarak yapılan invazif test, vazospazmı dışlayarak ve daha kötü bir prognozla ilişkili olabilen endotel işlev bozukluğunu ortaya çıkararak, ikili bir amaca hizmet edebilir. Belirli koşullar altında, örneğin yaygın radyonüklid perfüzyon defekti ya da stres testinde duvar hareketi anormallliği varlığı ve anjiyografik olarak düzensiz bir arter için, atlanmış olabilecek obstrüktif lezyonları dışlamak için intrakoroner ultrason düşünülebilir. Endotel işlev bozukluğu bulunmadığında söz konusu olan mükemmel prognoz vurgulanmalı ve hastaya durumun selim seyri konusunda güvence verilmelidir.

Sendrom X klasik üçlemesi bulunan hastalarda incelemelere ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Angina ile normal veya tıkalı olmayan koroner arterler bulunan hastalarda, ventrikül hipertrofisi ve/veya diyastolik işlev bozukluğu varlığını değerlendirmek üzere istirahat ekokardiyografisi (Kanıt düzeyi C)

Sınıf IIb

- (1) Arteriyogram görsel olarak normale, endotele bağımlı koroner akış yedeğini değerlendirmek, vazospazmı dışlamak için koroner arteriyografi sırasında intrakoroner asetilkolin (Kanıt düzeyi C)

Sınıf IIb

- (1) Anjiyografik görünümüler tamamen normal olmaktan daha

çok obstrüktif olmayan bir lezyon düşündürüyorsa atlanmış obstrüktif lezyonları dışlamak üzere intrakoronar ultrason, koroner akış yedeği veya fraksiyonel akış yedeği ve yaygın iskemi alanını belirlemek için stresle görüntüleme teknikleri (Kanıt düzeyi C)

Vazospastik/varyant angina

Klinik tablo. Varyant veya vazospastik anginalı hastalar tipik olarak istirahatte lokalize ağrıyla başvurur, ağrı eforla ortaya çıkmaz ya da sadece bazen eforla belirir. Nitratlar genellikle ağrıyı dakikalar içinde ortadan kaldırır. Bu tür semptomları tanımlamak için vazospastik veya varyant angina terimleri kullanılabilirse de, "Prinzmetal anginası" da kullanılmaktadır.¹¹⁹ Egzersiz toleransının korunduğu, istirahatte ortaya çıkan angina, gösterilebilen vazospazm bulunmadan, anlamlı obstrüktif koroner arter hastalığında görülebilmektedir ve tedavisi tipik semptomlar için anahatlarıyla belirtildiği şekilde yapılır. Anlamlı koroner arter hastalığı veya koroner spazmı ve gösterilebilen iskeminin bulunmadığı durumlardaki göğüs ağrılarında, kalp dışındaki ağrı nedenleri düşünülmeli ve geleneksel birincil korunma kurallarına da uyulmalıdır.

Öyküsü spastik angina düşündüren hastaların önemli bir bölümünde obstrüktif koroner arter hastalığı vardır ve bu hastalarda vazospastik angina, sabit koroner lezyonlara bağlı tipik efor anginasıyla eşzamanlı görülebilmektedir. Vazospazm sigaraya, elektrolit bozukluklarına (potasyum, magnezyum), kokain kullanımına, soğuk uyarısına, otoimmün hastalıklara, hiperventilasyona veya insülin direncine yanıt olarak ortaya çıkabilmektedir.

Doğal seyir ve prognoz. Vazospastik anginanın prognozu, altta yatan KAH yaygınlığına dayanır. Anjiyografik açıdan anlamlı obstrüktif hastalık bulunmayan hastalarda ölüm ve miyokard infarktüsü vakası sık olmamakla birlikte, ortaya çıkabilmektedir.¹²⁰ Obstrüktif olmayan lezyonların bulunduğu hasta topluluğunda koroner ölümün yılda yaklaşık %0.5 olduğu bildirilmektedir;¹²¹ ancak stenotik lezyonlar üzerine spazm eklenenlerde prognoz anlamlı ölçüde daha kötüdür.¹²²

Vazospastik angina tanısı

EKG. Vazospazm sırasında EKG'nin klasik olarak ST yükselmesi gösterdiği bildirilmektedir.¹¹⁹ Başka hastalarda ST çökmesi olduğu da belgelenirken,¹²³ bazılarında hiç ST segmenti değişikliği olmamaktadır.^{124,125} Ancak ataklar hızla iyileşme eğilimi gösterdiğinden, 12 derivasyonlu EKG ile belgelemek zor olabilir. Tekrarlanan 24 saatlik EKG monitörizasyonu, bu hastalarda anginal semptomlarla ilişkili ST segmenti değişikliklerini saptayabilir.¹²⁶

Koroner arteriyografi. Angina sırasında ST yükselmesinin gösterilmesi ve normal bir koroner arteriyogram, varyant angina tanısı olasılığının yüksek olduğuna işaret etmekle birlikte, daha az belgelendirilebilen ya da klinik tablosu belirgin olmayan vakalarda genellikle tanı konusunda bir belirsizlik vardır. Ayrıca, koroner vazospazmın ne olduğuna ilişkin kesin anlaşmaya varılmış bir tanım da bulunmamaktadır.

Semptomları vazospastik angina düşündüren hastalarda koroner arteriyografi sırasında spontan spazm ancak arada sırada gözlemlenmektedir. Dolayısıyla, koroner vazospazmı göstermek için sıklıkla provokasyon testleri kullanılmaktadır. Hiperventilasyon ve soğuk presör testinin duyarlılığı, koroner spazmı için biraz sınırlıdır.¹²⁷ Bu nedenle, bugün çoğu merkezde koroner arter

içine asetilkolin enjeksiyonu uygulanmakla birlikte,¹²⁸ intrakoronar ergonovin provokasyonu da buna benzer sonuçlar verebilmektedir.^{129,130} Koroner arteriyografi yapılmaksızın provokasyon testi yapılması veya koroner arteriyografide yüksek dereceli obstrüktif lezyonlar saptanan hastalarda provokasyon testleri yapılması tavsiye edilmemektedir.

Vazospastik anginadan kuşkulandığında tanı testlerine ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Mümkünse angina sırasında EKG (Kanıt düzeyi B)
- (2) Nitratlar ve/veya kalsiyum antagonistleriyle geçen, karakteristik epizodik göğüs ağrısı ve ST segmenti değişiklikleri olan hastalarda, altta yatan koroner arter hastalığının boyutlarını belirlemek için koroner arteriyografi (Kanıt düzeyi B)

Sınıf IIa

- (1) Klinik tablosu koroner spazma uyan ve koroner arteriyografide normal bulgular veya tıkanmaya yol açmayan lezyonlar gözlemlenen hastalarda koroner spazmı saptamak üzere intrakoronar provokasyon testleri (Kanıt düzeyi B)
- (2) ST değişikliklerini saptamak üzere ambulatuar ST segmenti monitörizasyonu (Kanıt düzeyi C)

Tedavi

Tedavinin hedefleri

Miyokard infarktüsü ve ölümü önleyerek prognozu olumlu yönde etkilemek

Koroner arter hastalığında miyokard infarktüsü ve ölümü önlemeye yönelik çabalar, birincil olarak akut trombotik olayların insidansını ve ventriküler işlev bozukluğu gelişmesini azaltmak üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi, akut plak yırtılması ve trombotik tıkanmaya yatkınlık oluşturan, trombosit aktivasyonu ve fibrinolitik ve enflamatuar anormalliklerin azaltılmasıyla aterosklerotik hastalığın doğal seyirini değiştirmede ve koroner plakları "istikrarlı hale getirmede" yaşamsal bir rol oynamaktadır. Bu tür girişimler, koroner aterosklerozun ilerlemesini durdurabilir veya gerilemesini sağlayabilir. Belirli koşullarda, örneğin, tehlike altındaki miyokardın büyük bölümüne kan getiren koroner arterlerde ağır lezyonları bulunan hastalarda revaskülarizasyon, mevcut perfüzyonu artırmak veya alternatif perfüzyon yolları sağlamak yoluyla prognozu olumlu yönde değiştirecek ek fırsatlar sağlayabilir.

Semptomların en düşük düzeye indirilmesi veya ortadan kaldırılması için

Angina semptomlarının en düşük düzeye indirilmesinde veya ortadan kaldırılmasında yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçlar ve revaskülarizasyonun rolü olmakla birlikte, hepsi birden aynı hastada rol oynamayabilir.

Genel yaklaşım

Hastalar ve yakınlarına, angina pektorisin seyri, bu tanının sonuçları ve tavsiye edilebilecek tedaviler konusunda bilgi verilmesidir. Hastalara, anginaya yol açan aktivite sırasında en azından kısaca dinlenmeleri ve semptomların akut şekilde ortadan kaldırılması için dilaltı nitrat kullanımı konusunda tavsiyelerde bulu-

nulmalıdır. Ayrıca hastaya dilalti nitratı kullandığı ilk birkaç durumda potansiyel hipotansiyona karşı korunmak için oturması ve baş ağrısı gibi başka olası yan etkiler konusunda uyarıda bulunmak yararlı olacaktır. Eforla ortaya çıkacağı bilinen angina epizodlarını önlemek için profilaktik nitrat kullanımı da teşvik edilebilir. Hastalara angina istirahatten sonra >10-20 dakika devam ettiğinde ve/veya dilalti nitratla geçmediğinde sağlık kuruluşlarına başvurmaları gerektiği bildirilmelidir.

Bu duruma katkıda bulunmuş olabilecek ve prognozu etkileyecek, fiziksel aktivite, sigara ve beslenme alışkanlığı gibi yaşam tarzı konularına özellikle dikkat edilmelidir. Klinik Pratikte Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunmada Avrupa Dernekleri Üçüncü Birleşik Görev Grubu tavsiyelerine uyulmalıdır.⁷¹

Sigara bırakılmalı, hastaların esas olarak sebze, meyve, balık ve kümes hayvanlarından oluşan bir "Akdeniz" diyeti benimsemesi tavsiye edilmelidir. Diyetle gereken değişikliğin yoğunluğu, total kolesterol ve LDL kolesterolü düzeyleri ve diğer lipid anormalliklerince belirlenebilir.¹³¹ Fazla kilolu olan bireylerde kilo verdirci bir diyet uygulanmalıdır. Makul miktarlarda alkol yararlı olabilir de,¹³² aşırı alkol tüketimi zararlıdır. Omega-3 yağ asitlerinden (n-3 çoklu doymamış yağ asitleri) zengin balık yağları, hipertrigliseridemiği azaltmada yararlıdır ve GISSI-Prevenzione çalışmasında günde bir balık yağı kapsülüyle (Omacor) takviyenin kısa süre önce ME geçiren hastalarda ani ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir.¹³³ Balık tüketimini en az haftada bir kez olacak şekilde beslenme girişimi yapılması tavsiye edilmektedir.^{134,135} Antioksidanlar ve diğer vitaminlerle takviyeler tavsiye edilmemektedir.

Fiziksel aktivite, egzersiz toleransını artırdığı, semptomları azalttığı ve vücut ağırlığı, kan yağları, kan basıncı, glukoz toleransı ve insüline duyarlılık üzerinde olumlu etkilerde bulunduğu, hastanın sınırları içinde yer alacak şekilde teşvik edilmelidir. KAH patogenezinde stresin rolü hâlâ tartışmalı olmakla birlikte, psikolojik faktörlerin angina ataklarını tetiklediğine kuşku yoktur. Ayrıca angina tanısı sıklıkla aşırı derecede anksiyeteye yol açmaktadır. Makul ölçüler içinde güvence vermek zorunludur ve hastalar gevşeme teknikleri ve diğer stresle başa çıkma yöntemlerinden yarar görebilir.

Hipertansiyon, diyabet ve diğer hastalıklar

Diyabet ve hipertansiyon gibi, eşzamanlı hastalıklar uygun şekilde tedavi edilmelidir. KVH'dan korunmaya ilişkin Görev Grubu bildirisinin⁷¹ koroner kalp hastalığı (angina olan ve koroner arter hastalığı invazif ya da invazif olmayan yöntemlerle gösterilen hastaları içeren) olan hastalarda hipertansiyona yönelik farmakolojik tedavi için daha düşük bir eşik (130/85) benimsenmesini tavsiye etmesi özellikle dikkat çekici bir noktadır. Eşzamanlı diyabet veya böbrek hastalığı bulunanlar, <130/80 mm Hg'lık bir kan basıncı hedefi gözetilerek tedavi edilmelidir.¹⁰² Diyabet, kardiyovasküler komplikasyonlar için güçlü bir risk faktörüdür ve iyi bir glisemik kontrol ve diğer risk faktörlerine dikkat edilerek tedavi edilmelidir.^{102,136,137} Diyabetik hastalarda çok faktörlü girişim gerçekten de hem kardiyovasküler hem de diğer diyabetik komplikasyonları belirgin ölçüde azaltıyor olabilir.¹³⁸ Kısa bir süre önce, Tip II diyabet hastalarında diğer hipoglisemik ilaçların yanına pioglitazon eklenmesinin, ölüm, ME veya inme riskini %16 azalttığı gösterilmekle birlikte, bir dizi vasküler komplikasyonu içeren birincil son nokta azalmamıştır.¹³⁹ Ayrıca anemi ve varsa hipertiroidi de düzeltilmelidir.

Cinsel birleşme

Cinsel birleşme anginayı tetikleyebilir. Cinsel birleşmeden önce nitroglicerinin alınması yararlı olabilir. Erektile işlev bozukluğu tedavisinde kullanılan sildenafil, tadalafil veya vardenafil gibi fosfodiesteraz inhibitörleri, egzersiz süresi açısından yararlar sağlayabilmekle ve KAH olan erkeklerde güvenle reçetelenebilmekle birlikte, uzun etkili nitrat kullananlara verilmemelidir.¹⁴⁰

Kararlı angina pektorisin farmakolojik tedavisi

Kararlı angina pektoris tedavisinde farmakolojik tedavinin hedefleri, semptomların şiddetini ve/veya sıklığını azaltarak yaşam kalitesini düzeltmek ve hastanın prognozunu iyileştirmektir.

Prognozu iyileştirmek için farmakolojik tedavi

Antitrombositler ilaçlar

Kararlı angina olan hastalarda yarar ve risk arasında olumlu bir oran söz konusu olduğundan, koroner trombozunu önlemek için antitrombositler tedavi endikasyonu vardır. Çoğu vakada en seçkin ilaç düşük dozda aspirindir ve bazı hastalar için klopidogrel de düşünülebilir.

Düşük dozda aspirin

Arteriyel trombozdan farmakolojik korunmanın temel taşı aspirin oluşturmaktadır. 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.¹⁴¹ Aspirinin 75-150 mg/gün dozunun altında ve üstünde sağladığı görece risk azalması düştüğünden, optimum antitrombositler aspirin dozunun 75-150 mg/gün olduğu izlenimi edinilmiştir.¹⁴²

Antitrombositler etkilerinin tersine, aspirinin gastrointestinal yan etkileri doz yükseldikçe artmaktadır.¹⁴¹ Kafaçı kanamaya ilişkin görece risk %30 artmakla birlikte,¹⁴³ antitrombositler ilaç tedavisine atfedilebilen bu tür komplikasyonlar için mutlak risk, günde ≥ 75 mg aspirin dozunda 1000 hasta yılında 1 hastadan daha azdır.^{141,144} Terapötik olarak etkili doz aralığında aspirinle kafaçı kanama riskinin doza bağımlı olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır. İnmenin temel etiyolojisinin iskemik olduğu, aterosklerotik damar hastalığı bulunan hastalarda aspirin tedavisinin inmeyle ilişkin net etkisi açık bir şekilde yararlıdır.^{141,144} Sonuç olarak, kronik tedavi sırasında terapötik kazançlar ve gastrointestinal yan etkiler arasındaki dengeyi en uygun düzeye getirebilmek için, aspirin dozu olabilecek en düşük etkili doz aralığında olmalıdır.

Siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörleri ve NSAID'ler

COX-2 inhibisyonu, vazodilatatör ve trombosit inhibe edici etkileri olan prostasiklin üretimini azaltır. Prostasiklin oluşmasındaki azalma, kan basıncında yükselme, aterogeneze hızlanma ve plak yırtılmasıyla tromboza yatkınlık oluşturabilir.¹⁴⁵ Kısa bir süre önce, çok seçici bir COX-2 inhibitörü olan rofekoksibin piyasadan geri çekilmesine, kanserden korunmaya ilişkin plasebo kontrollü bir çalışmada elde edilen ciddi koroner olay riskinde artışa ilişkin bulgular neden olmuştur.¹⁴⁶ Rofekoksible yapılan diğer rastgele yöntemli çalışmaların meta-analizinde, ölümcül ve ölümcül olmayan ME geçirme riskinde de artma olduğu saptanmıştır.¹⁴⁷ Sonuç olarak, birkaç COX-2 inhibitörüyle yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski değişik düzeylerde olan hasta top-

luluklarında bu ilaçların koroner trombotik olay riskini artırabileceğine ilişkin işaretler belirlenmiştir. Ayrıca COX-2 inhibisyonu inne, kalp yetersizliği ve hipertansiyon riskini de artırmaktadır.¹⁴⁸ Kararlı angina olan hastalarda karşılıksız COX-2 inhibisyonu uygulanmasından (eşzamanlı etkili bir COX-1 inhibisyonu olmaması) kaçınılmalıdır.

Kararlı anjinalı hastalarda başka bir nedenle, seçici olmayan, geri dönüşlü COX inhibitörleri (NSAID'ler) ile tedavi endikasyonu bulunduğunda, etkili bir trombosit inhibisyonu sağlamak için düşük dozda aspirin tedavisiyle birlikte uygulanmalıdır. Ibuprofen aspirinin trombosit COX-1 enzimini geri dönüşsüz bir şekilde asetillemesini önlediğinden, bu tür koşullarda kullanılmamalıdır ve aynı durum naproksen için de söz konusu olabilir. Diklofenak görece COX-2 için seçicidir ve bu nedenle zayıf bir trombosit inhibitörüdür;¹⁴⁹ ancak aspirinin antitrombositer etkisiyle etkileşime girmez ve bu nedenle aspirinle kombinasyon içinde kullanılabilir.

Klopidogrel

Klopidogrel ve tiklopidin, yarışmacı olmayan ADP reseptör antagonisti olarak etki gösteren ve aspirine benzer antitrombositer etkileri olan tienopiridinlerdir.¹⁴¹ Tiklodipinle nötropeni ve trombositopeni riski ve ayrıca yan etkilerin daha semptomatik olması nedeniyle, klopidogrel büyük oranda bu ilacın yerini almıştır. Kararlı anginada klopidogrel kullanımını belgeleyen ana çalışma, ME geçirmiş, inne geçirmiş veya periferik arter hastalığı (PAH) olan üç büyük hasta grubunun incelendiği CAPRIE'dir.¹⁵⁰ Günde 325 mg aspirine göre klopidogrel 75 mg/gün yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları önlemede hafifçe daha etkili bulunmuştur (MRA yılda %0.51; P=0.043).¹⁵⁰ CAPRIE'de kaydedilen üç hasta altgrubunda sonuçları karşılaştırıldığında, klopidogrel ile yarar yalnızca PAH altgrubunda gözlemlenmiştir.¹⁵⁰ Aspirin dozu görece yüksek olduğu halde, gastrointestinal kanama aspirin tedavisine göre klopidogrelle yalnızca biraz daha az görülmüştür (1.9 yıllık tedavide %1.99'a karşı %2.66).¹⁵⁰ CAPRIE çalışmasında aspirini tolere edemeyen hastalar incelenmemiştir ve plaseboya göre klopidogrelle gastrointestinal kanama riskinin düzeyini bilmiyoruz. Klopidogrel aspirinden çok daha pahalıdır; ancak anlamlı düzeyde arteriyel tromboz riski olan ve aspirini tolere edemeyen hastalarda kullanımı düşünülebilir. Öte yandan gastrointestinal intolerans farklı şekilde de ele alınabilir (aşağıya bakınız). Koroner stent yerleştirilmesi ya da akut koroner sendromdan sonra klopidogrel sınırlı bir süre boyunca aspirinle bir arada kullanılabilir; ancak günümüzde kararlı angina pektoriste kombinasyon tedavisi endike değildir.

Klopidogrel aktif metabolit(ler)ini CYP 3A4'ün aracılık ettiği metabolizma yoluyla oluşturduğundan, klopidogrelle antitrombositer yanıtlardaki değişkenliğin çok tartışılan bir nedeni de ilaç etkileşimleridir; ancak veriler tutarlı değildir. Şu ana kadar, klopidogrel + etkileşime giren bir statin idame tedavisi uygulanan hastalarda sonuçlarının gözleme dayalı *post hoc* analizleri, sonuçları açısından bir fark göstermemiştir ve bu konuyu irdelleyen ileriye dönük, uygun şekilde tasarlanmış çalışma bulunmamaktadır.

Aspirine gastrointestinal intolerans olan hastalarda antitrombositer tedavi

Aspirin, semptomlara yol açabilen ve gastrointestinal kanama insidansını artırabilen, dozla ilişkili gastrik mukozaya hasarına neden olur. Klopidogrel, mukozaya üzerinde doğrudan etkisi olmayan alternatif bir antitrombositer ilaçtır ve daha az dispeptik sempto-

ma yol açarsa da, herhangi bir antitrombositer tedavide gastrointestinal kanamalar artabilmektedir. Plasebo kontrollü çalışma verileri bulunmadığından klopidogrelle bu etkinin boyutları bilinmemektedir. Aspirin veya NSAID'lere bağlı mukozal erozyonlar olan vakalarda, gastrik asit salgısının azaltılması bu erozyonları giderebilir. Eğer varsa, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu da aspirinle ilişkili gastrointestinal kanama riskini azaltır.¹⁵¹ Yeni bir çalışma, ülser ve damar hastalığı bulunan hastalarda tekrarlayan ülser kanamalarının korunmada aspirine (80 mg/gün) esomeprazol eklenmesinin, klopidogrelle geçmekten daha iyi olduğunu göstermiştir.¹⁵²

Dipiridamol ve antikoagülanlar

Kararlı anginada, antitrombositer etkinliğinin yetersiz olması ve koroner hırsızlık fenomeni sonucunda anjinal semptomlarda ağırlaşma riski nedeniyle antitrombositer ilaç olarak dipiridamol kullanılması tavsiye edilmemektedir.¹⁴² Miyokard infarktüsü sonrası gibi belirli yüksek riskli durumlarda aspirinle kombinasyon içinde kullanılabilen antikoagülan ilaçlar (varfarin veya trombin inhibitörleri), örneğin AF gibi ayrı bir endikasyon bulunmadıkça, genel kararlı anjinalı hasta topluluğunda endike değildir.

Aspirine direnç

"Aspirine direnç"^{153,154} ve ayrıca "klopidogrelle direnç" ile ilişkili olası problemler¹⁵⁵ çok ilgi çekmekle birlikte, bu araştırma alanından kesin sonuçlara varılmamış ve aspirin direncini değerlendirmek için bir "altın standart" bulunmamış olduğundan, tedavi şemaları geliştirilebilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Lipid düşürücü ilaçlar

Statin tedavisi, hem birincil hem de ikincil korunma koşullarında aterosklerotik kardiyovasküler komplikasyonlar için riski azaltır.¹⁵⁶ Aterosklerotik vasküler hastalık bulunan hastalarda simvastatin ve pravastatin¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ ciddi kardiyovasküler komplikasyon insidansını %30 kadar azaltmaktadır. Altgrup analizleri, damar hastalığı olan diyabet hastalarında da yararlı etkilerin söz olduğuna işaret etmektedir ve ileri yaştaki hastalarda da (>70) statin tedavisinin yararları gösterilmiştir.^{160,161} Belirgin damar hastalığı bulunmayan diyabet hastalarında günde 40 mg simvastatin¹⁶² ve günde 10 mg atorvastatin¹⁶³ majör kardiyovasküler olaylara karşı benzer düzeyde koruma sağlamıştır. Majör kardiyovasküler olaylarda azalma, total kolesterol düzeyleri ≤6.5 mmol/L olan hipertansif hastalarda KKH'dan birincil korunmada atorvastatin tedavisinin değerlendirildiği, plasebo kontrollü Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçları Çalışması-Lipid Düşürücü Kolu'nda da (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm: ASCOT-LLA) gözlemlenmiştir. Kararlı angina pektorisli hastalarla özel bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte, bu hastalar değinilen çalışmaların anlamlı bir bölümünü oluşturmaktadır. Örneğin HPS'de hastaların %41'i ME geçirmişti ve %24'ünde başka tipte KAH vardı.

Statinler kolesterolü etkili bir şekilde düşürmekle birlikte,¹⁵⁶ antienflamatuar ve antitrombotik etkiler gibi kolesterol sentezi dışındaki mekanizmalar da kardiyovasküler riskteki azalmaya katkıda bulunuyor olabilir. Kararlı anjinalı hastalarda, PKG'den önce 7 gün süreyle 40 mg/gün atorvastatin tedavisinin plaseboya göre, biyokimyasal göstergelerle değerlendirilen, girişim sırasındaki miyokard hasarını azalttığı gösterilmiştir.¹⁶⁵ Kısa süreli,

yüksek dozda atorvastatin tedavisinin sağladığı bu tür miyokardiyal koruma, statin tedavisinin lipid dışındaki etkileriyle ilişkili olabilir. Tedaviden önceki serum kolesterol düzeyleri farklı, hatta "normal" sınırlar içindeki hastalarda bile uzun süreli statin tedavisinin görece yararları gözlemlenmiştir.^{161,163} Dolayısıyla, statin tedavisine ilişkin tavsiyeleri kolesterol düzeyi (normal-orta düzeyde yükselme) kadar hastadaki kardiyovasküler risk düzeyi de yönlendirebilecektir. Kolesterolle ilişkili risk, düşük normal düzeylerden itibaren log-doğrusal şekilde artar¹⁵⁶ ve bu nedenle gözlemlenen tedavi yararları için kolesterol düzeyinin düşürülmesinin ve statin tedavisinin diğer etkilerinin görece önemini değerlendirmek güçtür.

Güncel Avrupa korunma kılavuzları, KKH olduğu saptanan hastalarda ya da hatta birden fazla etmene göre riski tutarlı bir şekilde yüksek olan hastalarda (10 yılda ölümcül kardiyovasküler olay riski >%5) TK için <4.5 mmol/L (175 mg/dL) ve LDL kolesterolü için de 2.5 mmol/L (96 mg/dL) hedef değerlerini önermektedir. Ancak sadece kolesterol hedeflerine yönelen tedavi, statin tedavisinin yararlarını tam olarak ortaya çıkarmayabilir.

Kararlı KAH ve kararlı anginalı hastalarda, yüksek risk düzeylerine ve "normal" aralıkta kolesterolü düşürmenin yararlı olduğunu gösteren kanıtlara dayanılarak, statin tedavisi her zaman düşünülmelidir.¹⁶⁶ Tedavi, klinik çalışmalarda morbidite/mortaliteyi azalttığı belgelenen statin dozlarını hedeflemelidir. Bu doz, yukarıda değinilen hedef TK ve LDL düzeylerine erişmeye yetmezse, hedefe erişmek için statin dozu tolere edildiği şekilde artırılabilir. Yukarıda belirtilen çalışmalarda belgelenmiş günlük statin dozları, simvastatin için 40 mg, pravastatin için 40 mg ve atorvastatin için 10 mg'dir. Kısa bir süre önce kararlı KAH olan hastalarda yüksek dozda (80 mg) atorvastatinin 10 mg atorvastatine göre kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir.¹⁶⁷ Yüksek dozda atorvastatin tedavisinin etkinliğindeki artışa, karaciğer hasarının enzimatik bulgularında altı kat artış (%0.2'den %1.2'ye; $P < 0.001$) eşlik etmekle birlikte, miyaljide algılanabilir bir artış saptanmamıştır. Yüksek dozda atorvastatin tedavisi, yüksek riskli hastalar için saklanmalıdır.

Statin tedavisi az sayıda yan etkiyle ilişkili olmakla birlikte, iskelet kası hasarı (semptomlar, CK'da yükselme ve nadiren rabdomiyoliz) ortaya çıkabilir; ayrıca tedaviye başlandıktan sonra karaciğer enzimleri de izlenmelidir. Gastrointestinal rahatsızlıklar dozu sınırlandırılabilir. Statinler yüksek dozda iyi tolere edilmiyorsa ya da en yüksek statin dozuyla lipid kontrolü sağlanamıyorsa, statin dozunun azaltılması ve kolesterol emilme inhibitörü ezetimib eklenmesi, kolesterolde yeterli bir düşme sağlayabilir.¹⁶⁸ Ancak böyle bir kombinasyon tedavisinin morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri henüz belgelenmemiştir.

Ağır displidemili hastalarda lipid düzeylerini kontrol edebilmek için, başka lipid düşürücü ilaçlar, örneğin fibratlar, yavaş salımlı nikotinik asit ve bunların statin ve diğer lipid düşürücü ilaçlarla kombinasyonları gerekebilmektedir. Bu, özellikle HDL kolesterolü düzeyleri düşük, trigliserid düzeyleri yüksek olanlar için geçerlidir. Torsetrapib HDL'yi etkili bir şekilde yükselttiği gösterilmiş yeni bir ilaçtır;¹⁶⁹ ancak henüz anginalı genel hasta topluluğunda farmakoterapi için hedef HDL ya da trigliserid düzeylerine ilişkin evrensel tavsiyelerde bulunabilecek kadar kanıt bulunmamaktadır. Ağır displidemi bulunan ve geleneksel ölçümlerden sonra da yüksek risk (tahmin edilen kardiyovasküler mortalite yılda >%2) altında kalmaya devam eden hastalarda bireysel boyutta statin tedavisine yardımcı tedavi düşünülebilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri hipertansiyon ve kalp yetersizliği tedavisinde iyi bir yer edinmiştir. Kalp yetersizliği ve ME sonrası için ACE inhibitörleri kullanılan çalışmalarda miyokard infarktüsü ve kardiyak mortalitede gözlemlenen azalmalar nedeniyle, ACE inhibitörleri kalp yetersizliği olmayan koroner arter hastalarında ikincil koruyucu tedavi olarak da araştırılmıştır.^{170,171-174}

HOPE ve EUROPA çalışmalarında birleşik birincil son noktaları için görece risk azalmaları %20'lerdeyken, PEACE çalışmasında ACE inhibitörleriyle riskte hiç azalma saptanmamıştır. Ne yazık ki farklı son noktaların seçimine bağlı olarak bu üç çalışmanın sonuçları doğrudan karşılaştırılmamaktadır.

Sonlanımlardaki farklılıkların olası bir açıklaması, üç ACE inhibitörü arasındaki ve/veya kullanılan görece dozlar arasındaki farklılıklar olabilir. Genel olarak, PEACE hastalarında mutlak risk, HOPE ya da EUROPA hastalarındakinden daha düşüktür. Başlangıçtaki riskte ve çalışmayla ilişkili olmayan tedavilerdeki bu farklılıklar, ACE inhibitörü tedavisiyle kardiyovasküler sonlanımdaki farklılıklara önemli boyutta katkıda bulunmuş olabilir. Yüksek riskli bir toplulukta ve orta düzeyde riskli bir toplulukta, sırasıyla ramipril ve perindoprilin kardiyovasküler sonlanım üzerindeki görece etkileri benzer olmakla birlikte, aşikar nedenlere bağlı olarak mutlak riskte azalma mutlak riskin en yüksek olduğu grupta saptanmıştır.

Ramipril ve perindoprilin plaseboya göre kan basıncını düşürücü etkileri, HOPE ve EUROPA çalışmalarındaki risk azalmasına büyük olasılıkla katkıda bulunmuştur; ancak ACE inhibitörleri de ek kardiyolojik korunma sağlıyor olabilir.¹⁷² Ayrıca ACE inhibisyonun kalp yetersizliği veya sol V işlev bozukluğu tedavisinde¹⁷³ ve diyabet hastalarının tedavisindeki¹³⁶ rolü iyi bilinmektedir. Dolayısıyla, kararlı angina pektoris ile eşzamanlı hipertansiyon, diyabet, kalp yetersizliği, asemptomatik sol V işlev bozukluğu ve geçirilmiş ME olan hastaların tedavisinde ACE inhibitörlerinin düşünülmesi uygundur. ACE inhibitörü tedavisi için başka endikasyon bulunmayan anginalı hastalarda, tedaviden beklenen yararlar (olası mutlak risk azalması) maliyet ve yan etki riskleriyle karşılaştırılmalı, kullanılan doz ve ilacın etkinliği bu endikasyon için kanıtlanmış olmalıdır.

Hormon replasman tedavisi (HRT)

Epidemiyolojik kanıtlar postmenopozal HRT kullanımından önemli boyutta kardiyovasküler yarar elde edildiğini düşündürmüştü. Ancak daha yakın zamanlarda, iyi tasarlanmış, ileriye yönelik, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar, oral östrojen/progesteron kombinasyonu ile yapılan HRT'nin, hastalığa tanı konulmuş kadınlarda hiç kardiyovasküler yarar sağlamadığını^{174,175} ve birincil korunmada KVH gelişme riskinin daha yüksek olduğunu ve ayrıca meme kanseri riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.¹⁷⁶ Histerektomi yapılmış kadınlarda karşılıksız östrojen tedavisiyle yapılan birincil korunma, kardiyovasküler korunma sağlamamaktadır.¹⁷⁷ Bu nedenle yeni kılavuzlar, kronik hastalıklar için rutin olarak HRT kullanımı karşıtı tavsiyelerde bulunmakta¹⁷⁸ ve halen kullanılanların da dozu yavaşça azaltarak kesmesini salık vermektedir.¹⁷⁹

Beta-blokerler

Beta-blokerlerle yapılan ME sonrası çalışmalarında, bu ilaçlarla kardiyovasküler ölüm ya da miyokard infarktüsü geçirme riskinin

%30 kadar azaldığı saptanmıştır.¹⁸⁰ Kısa bir süre önce, farklı beta blokerlerin mortalite üzerindeki etkilerini araştıran bir meta-regresyon analizinde, akut tedavinin anlamlı olmayan yararlar sağladığı, uzun süreli ikincil korunma amaçlı tedaviyle ise mortalitede %24 oranında anlamlı bir görece azalma olduğu belirlenmiştir.¹⁸¹ İntrasek sempatomimetik aktivitesi olan beta-blokerlerin daha az korunma sağladığı izlenimi edinilmiş ve en sık reçetelenen ilaç olan atenololün ME sonrası mortalite açısından çok az belgelenmiş olduğuna işaret edilmiştir.¹⁸¹ ME sonrası çalışmalarından, beta-blokerlerin kararlı koroner arter hastalığı olanlarda da kalp koruyucu etkilerinin bulunabileceği tahmininde bulunulmuştur. Ancak bu görüş, plasebo kontrollü bir çalışmada kanıtlanmamıştır. ME sonrası beta-bloker çalışmaları, statinler ve ACE inhibitörleriyle tedavi gibi başka ikincil koruyucu tedavilerin kullanıma girmesinden önce yapılmıştır ve bu da "modern" bir tedavi stratejisine ek kullanımdaki etkinlikleri konusunu belirsizleştirmektedir.

Kararlı angina da büyük ölçekli beta-bloker çalışmaları olan APSIS⁷ ve TIBET⁶ çalışmalarında kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin veya verapamil) veya beta blokerlerle tedavi edilen hastalarda sonlanımda anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Semptomları minimum düzeyde veya asemptomatik hastalarla yapılan daha küçük ölçekli (yaklaşık 300 hasta yılı) bir çalışmada (ASIST çalışması) atenolol ve plasebo tedavileri karşılaştırılmış ve plasebo grubunda tedavi edilmeyi gerektiren semptomları içeren, birleşik bir son nokta insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁸² Bu, bir beta-blokerin yararlı antianginal etkilerini doğrulamakla birlikte, tedavinin kararlı angina pektorisli hastalarda prognozu değiştirip değiştirmediğini göstermemektedir.

Metoprolol veya bisoprolol ile beta-1 blokajının konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyak olayları etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir.^{183,184} Seçici olmayan bir beta-bloker olan ve alfa-1 reseptörlerini de bloke eden karvedilol, kalp yetersizliği bulunan hastalarda ölüm ve hastaneye yatırılma riskini de azaltmaktadır.¹⁸⁵ Sonuç olarak, angina olan ve daha önce ME veya kalp yetersizliği geçirmiş hastalarda beta-bloker kullanımının prognoz açısından yarar sağladığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır ve bu verilerden tahminde bulunularak, kontrendikasyon bulunmayan hastalarda beta-blokerler ilk seçenek antianginal ilaç olarak tavsiye edilmektedir.

Kalsiyum kanal blokerleri

DAVIT II çalışmasında verapamil¹⁸⁶ ve MDPIT çalışmasında kalp yetersizliği bulgusu olmayan bir hasta altgrubunun analizinde diltiazem için gösterilmiş olduğu gibi, kalp hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri de (KKB'ler) ME sonrası hastalarda prognozu olumlu yönde etkileyebilmektedir.¹⁸⁷ Ancak kısa etkili nifedipinle yapılan daha önceki çalışmalarda KAH olan hastalarda katı son noktalarda hiç yarar saptanmamış, hatta ilacın yüksek dozlarında ölüm riskinde artışın söz konusu olduğu bulunmuştur.¹⁸⁸ Bu, dihidropiridinler gibi kısa etkili vazodilatör ilaçlarla tedavinin yerinde olmadığına işaret eden, yoğun bir "kalsiyum antagonisti tartışması" başlatmıştır. Kararlı angina pektoriste nifedipinin güvenliğine ilişkin bir meta-analiz, ilacın güvenli olduğunu göstermiştir.¹⁸⁹

Kısa bir süre önce yayımlanan, kararlı angina pektoris bulunan 7665 hastada 4.9 yıllık izlem sırasında uzun etkili nifedipin ve plasebo tedavisinin karşılaştırıldığı ACTION çalışması,¹⁹⁰ ölüm, ME, yanıtız angina, düşkünleştirici inme ve kalp yetersiz-

liğinden oluşan birleşik son noktalar açısından uzun etkili nifedipinin plaseboya göre yarar sağlamadığını göstermiştir. Nifedipin tedavisi, periferik revaskülarizasyon gereksinimini artırma eğilimi gösterirken (HR 1.25; P=0.073), koroner bypass cerrahisi gereksinimini azaltmıştır (HR 0.79; P=0.0021). Araştırmacılar nifedipin tedavisinin güvenli olduğu ve koroner girişim gereksinimini azalttığı sonucuna varmıştır.¹⁹⁰ Ancak nifedipinin katı son noktalar konusunda yararlı etki göstermemesi, "kardiyovasküler güvenlik" için gereksinimleri karşılamıyor olabilir. CAMELOT çalışmasında,¹⁹¹ iki yıllık izlem sırasında kararlı KAH ve normal kan basıncı olan 1991 hastada amlodipin, enalapril veya plasebo tedavileri karşılaştırılmıştır. Amlodipin ve enalapril tedavisi kan basıncını eşit derecede düşürmüştü ve "katı" son noktaların insidansını benzer şekilde azaltma eğilimi göstermekle birlikte, bu sonuçlar anlamlı düzeyde değildi.

Sonuç olarak, komplikasyonsuz kararlı angina da prognostik nedenlerle kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımını desteklemek için kanıt bulunmamakla birlikte, miyokard infarktüsü sonrası, kalp yetersizliği olmayan ve beta-blokerleri tolere edemeyen hastalarda kalp hızını yavaşlatan kalsiyum kanal blokerleri beta blokerlere alternatif olarak kullanılabilir.

Kararlı angina olan hastalarda prognozu düzeltmek için farmakolojik tedaviye ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Özgül bir kontrendikasyon (aktif GI kanama, aspirin alerjisi veya daha önce aspirin intoleransı) bulunmayan bütün hastalarda günde 75 mg aspirin (Kanıt düzeyi A)
- (2) Koroner arter hastalığı olan bütün hastalarda statin tedavisi (Kanıt düzeyi A)
- (3) ACE inhibisyonu için hipertansiyon, kalp yetersizliği, sol V işlev bozukluğu, sol V işlev bozukluğu olan, daha önce geçirilmiş ME ya da diyabet gibi eşzamanlı endikasyon bulunan bütün hastalarda ACE inhibitörü tedavisi (Kanıt düzeyi A)
- (4) ME sonrası ya da kalp yetersizliği olan hastalarda oral beta bloker tedavisi (Kanıt düzeyi A)

Sınıf IIa

- (1) Angina olan ve koroner arter hastalığı kanıtlanan bütün hastalarda ACE inhibitörü tedavisi (Kanıt düzeyi B)
- (2) Kararlı angina olan, aspirin kullanamayan hastalarda alternatif antitrombositik ilaç olarak klopidogrel (Kanıt düzeyi B)
- (3) Koroner arter hastalığı kanıtlanan yüksek riskli (yıllık KV mortalite >%2) hastalarda yüksek dozda statin tedavisi (Kanıt düzeyi B)

Sınıf IIb

- (1) Diyabet ya da metabolik sendrom bulunan, HDL düzeyi düşük, trigliserid düzeyi yüksek olan hastalarda fibrat tedavisi (Kanıt düzeyi B)

Semptomların ve iskemiyin farmakolojik tedavisi

Angina pektoris semptomları ve iskemi bulguları (ayrıca sessiz iskemi), miyokard oksijen gereksinimini azaltan ve/veya iskemik alana kan akışını artıran ilaçlarla azaltılabilir. Sık kullanılan antianginal ilaçlar beta-blokerler, kalsiyum antagonistleri ve organik nitratlardır.

Kısa etkili nitratlar

Hızlı etkili nitrogliserin formülasyonları, angina pektoris ataklarıyla bağlantılı olarak, etkili bir semptomatik rahatlama sağlar ve "koşullara göre profilaksi" sağlamak için kullanılabilir. Ağrı giderici ve antiiskemik etkiler venodilatasyon ve kalp diyastolik doluşunda azalmayla bağlantılıdır (kalp içi basınçta azalma) ve bu, subendokard perfüzyonunu iyileştirir. Koroner vazodilatasyon ve koroner vazospazm karşıtı etki katkıda bulunuyor olabilir. Nitrat toleransı (aşağıya bakınız) kısa etkili nitrogliserine yanıtı kütletleştirir ve bundan kaçınılmalıdır.

Nitrogliserin, baş ağrısı ve yüzde kızarıklık gibi, doza bağımlı vazodilatatör yan etkilere neden olur. Dozaşımı postüral hipotansiyon ve refleks kardiyak sempatik aktivasyonla taşikardiye yol açıp, "paradoks" anginaya neden olabilir. Kısa etkili nitrogliserine yanıt vermeyen bir angina atağına olası bir miyokard infarktüsü gözüyle bakılmalıdır. Bu nedenle, hastalara kısa etkili nitrogliserinin nasıl kullanılacağı dikkatle açıklanmalıdır. Kısa etkili nitrat tüketimi, diğer antianginal ilaçlarla yapılan tedavinin basit ve iyi bir yoludur.

Uzun etkili nitratlar

Uzun etkili nitratlarla tedavi, anginal atak sıklığını ve şiddetini azaltır ve egzersiz toleransını artırabilir. Miyokard infarktüsünden sonra uzun etkili nitratlarla ilişkin çalışmalarda, prognoz açısından bir yarar gösterilememiştir.

Nitrat toleransına bağlı olarak, uzun etkili nitratlarla tedavi edilen hastalarda terapötik etkinin korunabilmesi için her gün "nitratsız" bir dönem bırakılmalıdır. Bu, orta etki süreli ISDN dozlarının uygun zamanlarda verilmesiyle ya da olumlu bir plazma konsantrasyon profili sağlayan ISMN formülasyonlarıyla elde edilebilir. Sürekli transdermal nitrogliserin tedavisi etkili değildir ve nitratsız dönem oluşturabilmek için hastaların gündüzleri bir süre ya da geceleri flasteri çıkarması gerekir.

Beta-blokerler

Beta-blokerler anginal semptomları ve iskemiye azaltmada etkilidir.^{40,192-194} Kalp hızı ve kontraktilitesini azaltarak ve kan basıncını düşürerek oksijen gereksinimini azaltır. Sadece egzersizdeki kalp hızının düştüğü, kısmi agonist aktivite gösteren beta-blokerler dışında, çoğu beta-blokerle istirahat ve egzersizde kalp hızı azalacaktır. Diyastolün (perfüzyon süresinin) uzamasıyla ve iskemik olmayan alanlarda damar direncinin artmasına bağlı "ters yönde koroner hirsızlık" sonucunda iskemik alanlardaki perfüzyon düzelebilir.

Yan etkiler ve önlemlerle ilgili avantajları nedeniyle, seçici olmayan beta-blokerlere göre beta-1 için seçici olan beta-blokerler yeğlenmektedir. Antianginal ilaç olarak iyi belgelenmiş, sık kullanılan beta-1 blokerler metoprolol, atenolol ve bisoprololdür. Yirmi dört saatlik etkinlik elde edilebilmesi için, yarılanma ömrü uzun bir beta-bloker (örneğin bisoprolol) ya da plazma konsantrasyonu profili uzatılmış bir formülasyon (örneğin metoprolol CR) kullanılabilir. Atenolol (plazma yarılanma ömrü 6-9 saat olan) için günde iki kez uygulama daha iyi olabilir de, dozun artırılması da etki süresini uzatabilmektedir. Tam antianginal etki için hedef günlük dozlar şunlardır: bisoprolol 1 x 10 mg, metoprolol CR 1 x 200 mg, atenolol 1 x 100 mg (ya da 2 x 50 mg). Beta-blokaj derecesi egzersiz testiyle değerlendirilebilir. Beta-blokerler, egzersiz toleransını artıran, semptom sıklığını ve kısa etkili nitrat tüketimini azaltabilen etkili antianginal ilaçlardır. An-

cak vazospastik anginalı hastalarda beta-blokajıyla semptomlar artabilmektedir.

Beta-blokajının yan etkileri arasında, her ikisi de kardiyak inhibisyonla ilişkili olan, soğuk ekstremiteler ve semptomatik bradikardi, astım/KOAH'lı hastalarda solunum semptomlarında artma yer alır (beta-1 için seçici ilaçlarda daha seyrek görülür). Beta-blokerler yorgunluğa yol açabilmekle birlikte, çalışmalarda hastaların yalnızca %0.4'ü bu nedenle ilacı kesmiştir.¹⁹⁵ Benzer şekilde, beta-blokerle tedavi edilen hastalarda depresyonda artış da görülmemektedir ve cinsel işlev bozukluğu 1000 hasta yılında sadece 5'tir (2/1000'de ilacın kesilmesine neden olur).¹⁹⁶ Hipertansiyon tedavisinde ayrıntılı bir şekilde araştırılmış olan yaşam kalitesi, hipertansif hastaların beta-blokerlerle tedavisinde iyi korunmaktadır;^{196,197} ancak bu durum kararlı angina olan hastalarda sistematik şekilde incelenmiş değildir.¹⁹⁸

Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri de (KKB'ler) iyi bilinen antianginal ilaçlardır.^{40,191-194} Bu, L-tipi kanallardan kalsiyum girişini inhibe ederek koroner ve diğer arterlerde dilatasyon sağlayan heterojen bir ilaç sınıfıdır. Seçici olmayan ya da kalp hızını yavaşlatan KKB'ler de (verapamil ve diltiazem) miyokard kontraktilitesini, kalp hızını ve AV düğümde iletimi bir ölçüde azaltır.^{40,192} Vazoselektif dihidropiridin grubu KKB'ler (örneğin nifedipin, amlodipin ve felodipin) belirli ölçüde kardiyodepresyona neden olabilir de, zaman içinde yavaş yavaş azalan, kalp hızındaki hafif artışlar şeklindeki, refleks kardiyak sempatik aktivasyon buna karşı etki gösterir. Ancak, dihidropiridin grubu KKB'lerle aylarca süren tedaviden sonra bile sempatik aktivasyon bulguları görülebilmektedir.¹⁹¹

Plazma konsantrasyonlarında ve kardiyovasküler etkilerde dalgalanmaların en düşük düzeye indirilebilmesi için, uzun etkili KKB'ler (örneğin amlodipin) ya da kısa etkili KKB'lerin yavaş salımlı formülasyonları (örneğin nifedipin, felodipin, verapamil ve diltiazem) yeğlenmektedir.²⁰⁰ Yan etkiler de konsantrasyona bağımlıdır ve esas olarak arteriyel vazodilatatör yanıtlarla ilişkilidir (baş ağrısı, yüzde kızarma, ayak bileğinde ödem); bu etkiler dihidropiridin grubu KKB'lerde daha belirgindir. Verapamil konstipasyona yol açabilir.

KKB'lerin antianginal etkileri, koroner vazodilatasyon ve vazospazma karşı etkinin yanında, sistemik vazodilatasyon nedeniyle kardiyak işin azalmasıyla da ilişkilidir.^{40,192} KKB'ler özellikle vazospastik (Prinzmetal) angina olan hastalarda etkili olmakla birlikte,⁴⁰ bazı hastalarda KKB'ler iskemiye artırmaktadır.²⁰¹

CAMELOT çalışması,¹⁹¹ iki yıllık izlem sırasında amlodipin tedavisinin antianginal etkilerinin plaseboya göre angina nedeniyle hastaneye yatırılmayı ve revaskülarizasyon gereksinimini anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir. Enalapril tedavisi, iskemiyle ilişkili sonuçlanımlarda benzer etkilerle ilişkili bulunmamıştır. CAPE çalışmasında²⁰² yedi hafta tedaviden sonra amlodipin tedavisi plaseboya göre Holter monitörizasyonunda iskemide mütevazı ama anlamlı boyutta daha fazla azalmayla sonuçlanmıştır (plasebo etkileri buna rağmen belirgindi). Hastalar amlodipin tedavisinin 10. haftasında plaseboya göre anginal ataklarda daha fazla azalma (%70'e karşı %44) ve nitrogliserin tüketiminde daha belirgin bir azalma (%67'ye karşı %22) bildirmiştir. Hem CAMELOT hem de CAPE'de amlodipinin yan etki profili olumlu bulunmuştur. ACTION çalışmasında nifedipin tedavisi birincil son noktada (ölüm, akut miyokard infarktüsü, yanıtız angina, yeni aşikar kalp yetersizliği, düşkünleştirici inme ve periferik revaskülarizasyon) bir azalmayla ilişkili bu-

lunmamakla birlikte, koroner bypass cerrahisi gereksiniminde bir azalmayla ilişkili bulunmuştur (HR 0.79, $P=0.002$).¹⁹⁰

KKB'lerin antianginal ve antiiskemik etkileri, tüm hastalarda olmasa da çoğunda beta-blokerlerin etkilerine eklenir. Refleks kardiyak sempatik aktivasyona karşı etkide bulunan beta-blokerlerle kombinasyon için dihidropiridin grubu KKB'ler uygundur. Kalp hızını yavaşlatan KKB'ler yatkınlık bulunan hastalardan beta-bloker tedavisi görenlerde iletim bozukluklarına neden olabilmektedir. Bütün KKB'ler, yatkınlık bulunan hastalarda kalp yetersizliğini tetikleyebilir; kalp yetersizliğinde vazodilatatör tedavi olarak dihidropiridin KKB kullanımı başarılı olmamıştır. Ancak kompanse kalp yetersizliği bulunan hastalarda başka (örneğin nitratlar, beta-blokerler) yollardan kontrol altına alınamazsa, angina ya da hipertansiyon tedavisinde amlodipin kullanılabilir.²⁰³

Kararlı angina tedavisinde beta-blokerler ve kalsiyum antagonistlerinin (KKB'ler) karşılaştırılması

IMAGE çalışması²⁰⁴ altı hafta süreyle günde 1 x 200 mg metoprolol CR veya 2 x 20 mg nifedipin SR ile tedavi edilen, kararlı angina hastalarını (her grupta 140 hasta) karşılaştırmıştır. Hem metoprolol hem de nifedipin başlangıç düzeylerine göre egzersiz toleransını uzatmış, metoprolol kullanan hastalarda daha fazla düzelleme gözlemlenmiştir ($P < 0.05$). İki ilaca alınan yanıtlar değişkendir ve önceden tahmin etmek güçtür. APSIS çalışmasında bir ay süreyle verapamil SR ile tedavi, egzersiz toleransını artırmada metoprolol CR'den hafifçe daha etkili bulunmuştur.²⁰⁵ Ancak, egzersizin ortaya çıkardığı iskemiyi bu çalışmada kardiyovasküler olaylar açısından tahmin etmeni olduğu bulunmuşsa da,²⁰⁵ kısa vadede egzersize bağlı iskemi üzerindeki tedavi etkilerinin, bağımsız olarak uzun vadeli sonlanımın olumlu yönde değişeceğine ilişkin tahmin etmeni olduğu gösterilmemiştir.

TIBBS çalışması²⁰⁶ hem bisoprolol hem de nifedipinin antiiskemik ve antianginal etkilerini göstermekle birlikte, bisoprolol açık bir şekilde daha fazla etkili bulunmuştur. TIBET çalışması, çift kör, paralel gruplu bir tasarımla atenolol, nifedipin veya bunların kombinasyonunun, egzersize bağlı iskemi üzerinde ve toplam iskemik yük üzerindeki etkilerini karşılaştırmıştır. Her iki ilaç, tek başına ve kombinasyon olarak plaseboya göre egzersiz parametrelerinde anlamlı düzelleme ve günlük aktiviteler sırasında iskemik aktivitede anlamlı azalmaya neden olmakla birlikte, gruplar arasında ölçülen iskemik parametreler açısından anlamlı farklar saptanmamıştır. Nifedipin grubunda atenolol ve kombinasyon gruplarına göre yan etkiler nedeniyle tedavinin anlamlı ölçüde daha fazla kesildiği saptanmıştır.^{6,207} Kararlı angina pektorisinde beta-blokerler ve KKB'lerin etkilerini karşılaştıran meta-analizler, beta-blokerlerin anginal epizodları azaltmada KKB'lerden daha etkili olduğunu²⁰⁸ ama iki ilaç sınıfının egzersiz toleransı ve iskemi üzerindeki etkilerinin birbirine benzediğini göstermektedir.^{40,208}

Sonuç olarak, daha önce ME geçirilmemiş olduğunda, mevcut veriler antianginal tedavi için beta-bloker ve KKB arasındaki seçimin, kişisel toleransa ve eşzamanlı hastalıklara ya da kullanılan başka ilaçlara göre yapılacağını düşündürmektedir. Bu faktörlerin ağırlığı eşitse, ilk seçenek olarak bir beta-bloker tavsiye edilmektedir.

Nitratlar ile beta-blokerler ya da KKB'lerin karşılaştırılması

Uzun etkili nitratların antianginal ve antiiskemik etkilerini beta-blokerler ya da KKB'lerle karşılaştıran görece az sayıda çalışma

bulunmaktadır ve nitratların kararlı angina pektorisinde morbidite üzerindeki olası etkilerine ilişkin belge bulunmamaktadır.²⁰⁸ Heindreich ve arkadaşlarının meta-analizinde,²⁰⁸ beta-blokerlerle daha az nitroglicerini kullanımı ve KKB'lerle haftada daha az sayıda angina epizodu yönünde, anlamlı olmayan bir eğilim belirlenmiştir. Yani uzun etkili nitratların beta-blokerler veya KKB'lerin üzerinde genel terapötik avantajı söz konusu değildir.

Potasyum kanal açıcılar

Bu sınıftaki esas ilaç olan nikorandil, ikili bir etki mekanizmasına sahip ve nitrat bölümü olan, nitrat benzeri etki gösteren bir potasyum kanal aktivatörüdür.²⁰⁹ Nikorandil, anginadan korunmada günde iki kez 20 mg'lık olağan dozda uygulanır. Kronik doz uygulamasında antianginal etkiye karşı tolerans gelişebilirse de, nitratlarla çapraz toleransın bir problem oluşturmayacağı izlenimi edinilmiştir. Antianginal etkilerine ek olarak, nikorandilin kalp koruyucu özellikleri de olduğu düşünülmektedir. Nikorandilin Anginadaki Etkisi (Impact of Nicorandil in Angina: IONA) çalışması, nikorandille tedavi edilen hastalarda, geleneksel tedaviye eklenen bir ilaç olarak plaseboya göre nikorandille tedavi edilen kararlı angina hastalarında majör koroner olaylarda anlamlı azalma olduğunu göstermiştir.⁷⁶ Ancak bu sonuç, nikorandilin "kardiyak göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye başvurma" üzerindeki etkilerinden kaynaklanmış olup, 1.6 yıllık tedavide kardiyak ölüm ya da ölümcül olmayan ME açısından riskte azalmanın anlamlı düzeyde olmaması,⁷⁶ bu tedavinin değerinin tartışılmasına yol açmıştır.²¹⁰ Nikorandil bazı ülkelerde bulunmamaktadır.

Diğer ilaçlar

İvabradin gibi sinüs düğümü inhibitörlerinin, hem istirahat hem de egzersiz sırasında negatif kronotropik etkileri vardır; antianginal etkinliği kanıtlanmıştır ve beta-blokajını tolere edemeyen hastalarda alternatif bir ilaç olarak kullanılabilir.^{171,211,212}

Metabolik yoldan etki gösteren ilaçlar, yağ asitlerine göre glukoz metabolizmasını artırarak iskemiye karşı korur. Hem trimetazidin^{213,214} hem de ranolazinin^{215,216} antianginal etkinliği bulunduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların birincil etkileri, kalp hızını ya da kan basıncını düşürmek olmadığından, hemodinamik etkiler gösteren ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılabilir. Trimetazidin, birkaç yıldan beri piyasada mevcut olmasına karşın bazı ülkelerde bulunmamaktadır. Ranolazin yoğun şekilde araştırılıyor olsa da, henüz EMEA tarafından kullanım ruhsatı almamıştır. Bu ilaçların kararlı angina hastalarında prognozu etkileyip etkilemediği belirlenmemiştir. Molsidomin, organik nitratlara benzer bir etki mekanizması olan bir vazodilatatördür ve uygun dozda etkili bir antianginal ve antiiskemik ilaçtır.²¹⁷ Bu ilaç da bazı ülkelerde bulunmamaktadır.

Farmakolojik tedaviye ilişkin tavsiyeler

Antianginal ilaç tedavisi, hastanın bireysel gereksinimlerine göre şekillendirilmelidir ve yine bireysel olarak izlenmelidir. Bütün hastalara, akut semptomların anında giderilmesi için tolere edilme durumuna göre kısa etkili nitrat tedavisi reçetelenmelidir. Klinik çalışmalarda farklı ilaç tiplerinin aditif antianginal etkileri olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, belirli bir hastada da aynı durum geçerli olmak zorunda değildir. Üç antianginal ilacın iki ilaca göre daha az semptomatik korunma sağlayabileceği gösterildiğinden, daha yoğun antianginal tedavi de problemlere yol açabilir.^{218,219} Sonuç olarak, ikinci bir ilaç eklenmeden önce bi-

rinci ilacın doz uygulaması optimum düzeye getirilmelidir ve üç ilaçlı bir rejim reçetelemeyen önce ilaç kombinasyonlarının değiştirilmesi tavsiye edilmektedir. Tedaviye uyumsuzluk, ilaç tedavisinin başarısız kaldığı bütün durumlarda dikkate alınmalıdır.

Aşağıda belirtilen strateji (Şekil 4'teki algoritmaya bakınız), ilk değerlendirme ve risk katmanlandırması yapıldıktan sonra tıbbi tedaviye uygun oldukları kabul edilen hastalarda antianginal ilaç tedavisi için tavsiye edilmektedir. Antianginal teoriye ilişkin tavsiyelerde, başka şekilde belirtilmediği sürece kanıt düzeyi, antianginal veya antiiskemik etkinliği ifade etmektedir.

Kararlı angina olan hastalarda semptomları düzeltmek ve/veya iskemiye azaltmak için farmakolojik tedaviye ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Akut semptom rahatlatılması ve duruma göre profilaksi için kısa etkili nitrogliserin reçeteleyin ve tedavinin nasıl kullanılacağına ilişkin gerekli talimatları bildirin (Kanıt düzeyi B)
- (2) Bir beta-1 blokerin etkilerini kontrol edin ve tam dozuna titre edin; iskemiye karşı 24 saatlik koruma gereksinimini düşünün (Kanıt düzeyi A)
- (3) Beta-bloker intoleransı ya da etkinliğin yetersiz olması durumunda bir kalsiyum kanal blokeri (kanıt düzeyi A), uzun etkili nitrat (kanıt düzeyi C) ya da nikorandil (kanıt düzeyi C) ile tekli tedavi deneyin
- (4) Beta-bloker tekli tedavisinin etkileri yeterli değilse, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri ekleyin (Kanıt düzeyi B)

Sınıf IIa

- (1) Beta bloker intoleransında, sinüs düğümü inhibitörü deneyin (Kanıt düzeyi B)
- (2) KKB tekli tedavisi veya kombinasyon tedavisi (KKB ve beta-bloker) başarısızsa, KKB yerine uzun etkili nitrat veya nikorandil verin. Nitrat toleransını önlemeye dikkat edin (Kanıt düzeyi C)

Sınıf IIb

- (1) Metabolik ilaçların bulunabildiği yerlerde, eklemeli tedavi şeklinde veya geleneksel ilaçlar tolere edilmediğinde yerine geçecek tedavi şeklinde kullanılabilir (Kanıt düzeyi B)

Üçlü tedaviyi yalnızca, optimum iki ilaçlı tedavi rejimleri yetersiz kaldığında düşünün ve eklenen ilaçların etkilerini dikkatle değerlendirin. İkili tedaviyle semptomları yeterince kontrol altına alınamayan hastalar ve farmakolojik tedavi yerine revaskülarizasyonu kuvvetle tercih eden hastalarda revaskülarizasyonun uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir. Revaskülarizasyon durumundan bağımsız olarak, prognoz düzeltilebilmesi için ilaç kullanma gereksiniminin devam edeceği ve bireysel olarak risk ve yarar dengesi ayrıntılı bir şekilde açıklanmalıdır. Anahatları belirtilen terapötik yaklaşım seçeneklerine rağmen, tedaviye yanıtız angina zorluk oluşturmaya devam etmektedir ve bu tür vakalarda tedavi seçenekleri aşağıda ayrı bir bölümde anahatlarıyla belirtilecektir.

Özel terapötik durumlar: kardiyak Sendrom X ve vazospastik angina

Sendrom X tedavisi. Tedavi, semptomatik rahatlamaya odaklanmalıdır.²²⁰ Nitratlar hastaların yarısında etkili olduğundan,

tedaviye uzun etkili nitratlarla başlanması akıldır. Semptomlar direngense, kalsiyum antagonistleri veya beta-blokerler eklenebilir. Sendrom X bulunan hastalarda alfa-adrenerjik blokaj vazodilatatör yedeği artırmakla birlikte, alfa-adrenerjik blokerler klinik olarak etkisizdir.^{221,222} Nikorandil ve trimetazidin gibi başka ilaçların yardımcı olabileceğine ilişkin bildiriler bulunmaktadır.

ACE inhibitörleri ve statinler altta yatan endotel işlev bozulmasını geri çevirmeye yardımcıdır ve Sendrom X bulunan hastalarda risk faktörü tedavisinin bir parçası olarak aktif olarak düşünülmelidir. Bu hasta topluluğunda egzersize bağlı iskemiye azaltmada ACE inhibitörleri ve statinlerin de yararlı olabileceğine ilişkin bazı veriler bulunmaktadır.

Sendrom X bulunan hastalarda uzun süreli terapötik etki elde etmenin zorluğu, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.²²³ Bu yaklaşım, imipramin ya da aminofilinle analjezik kullanımı, psikolojik girişim, elektriksel uyarım teknikleri ve fiziksel egzersizi içerebilir. Postmenopozal kadınlarda transdermal hormon replasmanına ilişkin bazı çalışmalar^{224,225} endotel işlevinde ve semptomlarda belirli ölçülerde düzelmeye göstermekle birlikte, HRT kullanımıyla ilişkili istenmeyen kardiyovasküler sonuçlarının belgelendiği yeni çalışmalar ışığında, bu amaçla HRT reçetelenirken dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.

Sendrom X bulunan hastalarda semptomları düzeltmek için farmakolojik tedaviye ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Tek başına veya kombinasyon halinde nitratlar, beta-blokerler ve kalsiyum kanal antagonistleriyle tedavi (Kanıt düzeyi B)
- (2) Hiperlipidemili hastalarda statin tedavisi (Kanıt düzeyi B)
- (3) Hipertansif hastalarda ACE inhibisyonu (Kanıt düzeyi C)

Sınıf IIa

- (1) Aralarında nikorandil ve metabolik ilaçların yer aldığı diğer antianginal ilaçlarla tedavi çalışması (Kanıt düzeyi C)

Sınıf IIb

- (1) Sınıf I ölçümlere rağmen ağrı devam ettiğinde aminofilin (Kanıt düzeyi C)
- (2) Sınıf I ölçümlere rağmen ağrı devam ettiğinde imipramin (Kanıt düzeyi C)

Vazospastik angina tedavisi. Sigaranın bırakılması gibi, tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması zorunludur.²²⁶ İlaç tedavisinin temel bileşenleri nitratlar ve kalsiyum antagonistleridir. Nitratlar akut vazospazmı ortadan kaldırmada ileri derecede etkili olmakla birlikte, istirahat anginasını önlemede başarılı değildir.¹²⁹ Kalsiyum kanal blokerleri koroner spazmın bulgu ve semptomlarını gidermede daha etkilidir ve tedavi yüksek dozlara erişmeyi hedeflemelidir (günde 480 mg verapamil, 260 mg diltiazem veya 120 mg nifedipine kadar). Ancak kalsiyum antagonistleri hastaların yalnızca %38'inde semptomların tümüyle ortadan kalkmasını sağlar.¹²⁹ Çoğu hastada uzun etkili nitratlar ve yüksek dozda kalsiyum antagonistleriyle kombinasyon tedavisi semptomlarda düzelmeye sonuçlanacaktır. Alfa-blokerlerin rolü tartışmalı olmakla birlikte, arada sırada terapötik yarar sağlandığı bildirilmektedir.²²⁷ Bir potasyum kanal aktivatörü olan nikorandil de

arada sırada tedaviye yanıtız vazospastik angina bulunan hastalarda yararlı olabilmektedir.²²⁸

Batı ülkelerindeki hastaların yaklaşık yarısında, en az bir yıl tıbbi tedaviden sonra spazmodisite kendiliğinden remisyona girer.²²⁹ Dolayısıyla, angina ilaç tedavisi sırasında ortadan kalktıktan 6-12 ay sonra tedavinin azaltılarak kesilmesi kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Vazospazm anlamlı koroner arter hastalığıyla birlikte ortaya çıkıyorsa, prognozu düzeltme ve ikincil korunmaya ilişkin tedaviler üzerine kılavuz tavsiyeleri uygulanmalıdır.

Vazospastik anginanın farmakolojik tedavisine ilişkin tavsiyeler Sınıf I

(1) Koroner arteriyogramı normal ya da sadece obstrüktif olmayan lezyonlar bulunan hastalarda kalsiyum antagonistleri ve gerektiğinde nitratlarla tedavi (Kanıt düzeyi B)

Miyokard revaskülarizasyonu

Koroner aterosklerozun neden olduğu kronik kararlı anginanın tedavisi için revaskülarizasyonda iki yerleşik yaklaşım söz konusudur: cerrahi revaskülarizasyon (KABG) ve perkütan koroner girişim (PKG). Günümüzde, minimum invazif cerrahi ve pompasız cerrahi yaklaşım ile ilaç salan stentlerin sunulmasıyla, her iki yöntem de hızlı bir gelişme göstermektedir. Farmakolojik tedavide olduğu gibi, revaskülarizasyonun potansiyel amaçları iki yönlüdür: sağkalımı veya infarktüs olmaksızın sağkalımı iyileştirmek veya semptomları azaltmak ya da ortadan kaldırmak. Karar sürecinde hem hastadaki bireysel risk hem de semptomatik durum majör faktör olmalıdır.

Koroner arter bypass cerrahisi

KABG'nin, prognostik ve semptomatik olmak üzere iki ana endikasyonu vardır. Miyokard infarktüslerinde azalmaya ilişkin kanıtlar daha az olduğundan, KABG'nin prognostik yararı esas olarak kardiyak mortalitede azalmaya bağlıdır.^{230,231} Düşük riskli hastalarda (yıllık mortalite <%1) KABG'nin tıbbi tedaviye göre prognostik yararına ilişkin kanıt gösterilememiştir.²³¹ KABG'yi tıbbi tedaviyle karşılaştıran cerrahi tedavilerin meta-analizinde, KABG'nin orta-yüksek risk grubundaki hastalarda prognozu düzelttiği gösterilmekle birlikte, orta düzeyde risk altındaki hastalarda bile tıbbi tedaviyle 5 yıllık mortalite %13.9, yıllık mortalite %2.8'dir ve güncel standartlara göre kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Duke kayıt çalışmasından gözleme dayalı veriler, cerrahiyle ilişkili uzun vadeli mortalite yararının yüksek riskli gruplarla sınırlı olduğunu doğrulamıştır.²³² Gözleme dayalı ve rastgele yöntemli, kontrollü çalışma verilerinin analizleri, özgül bir koroner arter anatomisi varlığının cerrahiyle tıbbi tedaviye göre daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır.^{104,231} Bu durumlar şunlardır:

- (1) Sol ana (LM) kökte anlamlı darlık
- (2) Üç majör koroner arterde anlamlı proksimal darlık
- (3) Proksimal sol anterior desendan koroner arterde yüksek derecede darlık da dahil olmak üzere, iki majör koroner arterde anlamlı darlık

Bu çalışmalarda anlamlı darlık, majör koroner arterlerin \geq %70'inde ya da LM kökünde \geq %50 darlık olarak tanımlanmıştır. sol V işlevinde bozulma varlığı, bütün tıbbi kategorilerde cerrahi girişimin tıbbi tedavi karşısındaki mutlak prognostik avantajını artırmaktadır. Bu bilgi, Avrupa Koroner Arter çalışması ve Ku-

zey Amerikan CASS çalışması olmak üzere iki önemli rastgele yöntemli çalışmadan elde edilmiştir.^{103,233}

Cerrahi girişimin kronik angina olan hastalarda semptomları ve iskemi azalttığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği inandırıcı bir şekilde gösterilmiştir. Bu etkiler, sağkalımı düzelttiği gösterilmiş hastalara göre çok daha geniş bir yelpazede yer alan altgruplarda belirgindir.²³⁰ Ancak zaman içindeki düzelmeye karşın, cerrahi morbidite ve mortalite dikkate alınması gereken önemli etmenler olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, cerrahi girişimin semptomatik açıdan düşünüldüğü düşük riskli hastalarda bireysel riskler ve yararlar, yüksek riskli hastalardaki kadar olabildiğince geniş kapsamlı bir şekilde tartışılmalıdır.

KABG'de genel cerrahi mortalite incelenen topluluğa bağlı olmak üzere %1-4'tür^{9,234-237} ve hastalarda bireysel riskin değerlendirilmesi için iyi geliştirilmiş risk katmanlandırma modelleri bulunmaktadır.²³⁸ Son 20 yıldaki standart işlem, sol anterior desendan artere (LAD) sol internal torasik arter (LITA) ile bypass yapmak ve diğer bypass greftleri olarak safen venini kullanmaktan oluşmaktadır. Ven grefti hastalığı nedeniyle semptomlarda yineleme görülmesi bir problem oluşturmaya devam etmektedir. Büyük ölçekli gözleme dayalı çalışmalar, LITA grefti kullanımının sağkalımı düzelttiğini ve geç miyokard infarktüsü, yineleyici angina insidansını ve ileri kardiyak girişim gereksinimini azalttığını göstermiştir.²³⁹ Kullanılmakta olan diğer arteriyel greftler arasında, radyal arter ve sağ gastroepiploik arter de yer almaktadır. En büyük deneyim, radyal arterle edinilmiştir ve bildiriler cerrahinin ilk üç yılında açık kalma oranlarının %90'ın üzerinde olduğunu göstermektedir.

Koroner arter cerrahisinde ekstrakorporeal dolaşım (kardiyopulmoner bypass) kullanımı hâlâ en sık uygulanan yaklaşımdır. Ancak 'pompasız' denen cerrahi, perioperatif mortalite ve morbiditede azalmaya yol açabilecektir. Artık pompasız cerrahi standart işlemle karşılaştıran rastgele yöntemli çalışmalar yapılmaktadır ve pompasız ve standart girişimle cerrahi sonrası ilk 1-3 yılda sonlanım açısından fark gösterilmemiştir.^{240,241} Khan ve arkadaşlarının²⁴² üç-altı aylık anjiyografi izlemleri yaptıkları rastgele yöntemli bir çalışma, pompasız grupta greft açıklığında anlamlı azalma olduğunu göstermiştir (%90'a karşı %98). Bu çalışmalar, pompasız cerrahinin her derde deva bir çözüm olmadığını ama hedef damarları iyi olan ve anlamlı düzeyde eşzamanlı hastalık bulunan hastalara temkinli ve seçici bir şekilde uygulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Perkütan koroner girişim

Perkütan translüminal anjiyoplasti ilk başlarda sadece tek damar hastalığında kullanılmakla birlikte, deneyim, malzeme, özellikle de stentlerde ve yardımcı tedavilerdeki ilerlemeler son yıllarda bu tedavi yönteminin rolünde önemli düzeyde artışa yol açmıştır. Kararlı angina ve uygun koroner anatomisi olan hastalarda stent ve yeterli yardımcı tedavi kullanılması, deneyimli bir kardiyologun başlangıçtaki girişim başarı olasılığı yüksek, kabul edilebilir riskle tek ya da birden çok sayıda damara PKG uygulamasını sağlamaktadır.²⁴³ Rutin anjiyoplastide girişimle ilişkili ölüm riski yaklaşık %0.3-1'dir ve önemli boyutta değişkenlik olabilmektedir. PKG, hemen hemen bütün vakalarda semptomlarda rahatlama sağlamada KABG'ye alternatif olarak düşünülebilir. Mevcut verilere göre, kararlı angina PKG tıbbi tedaviyle karşılaştırıldığında sağkalım açısından önemli bir yarar sağlamadığı izlenimi vermektedir.²⁴⁴

Çalışmaya dayalı veriler, PKG'nin yaşam kalitesini bozan olayları (angina pektoris, dispne, yeniden hastaneye yatırılma gereksinimi veya egzersiz kapasitesinde kısıtlanma) azaltmada tıbbi tedaviden daha sık etkili olduğunu göstermektedir. ACME araştırmacıları²⁴⁵ PKG ile tedavi edilen hastalarda tıbbi tedavi uygulananlara göre semptomların daha üstün bir şekilde kontrol edildiğini ve egzersiz kapasitesinin daha iyi olduğunu göstermiştir. Ölüm ve ME iki grupta benzer oranda saptanmıştır. Ancak iki damar hastalığı olanlarda orta vadeli sonuçlar, tıbbi tedaviye göre semptomların daha üstün şekilde kontrol altına alındığını göstermemiştir; altı aylık izlemde yaşam kalitesinde düzelme, egzersiz süresinde uzama, angina olmaması, tek damar hastalığındakiyle benzer düzeydedir.²⁴⁶ Küçük ölçekli bu çalışma (n=328), PKG'nin kararlı angina ve iki damar hastalığı bulunan hastalarda tek damar hastalığı bulunanlara göre semptomları kontrol etme açısından daha az etkili olabileceğini düşündürmektedir.

RITA-2 çalışması,²⁴⁷ PKG'nin tıbbi tedaviye göre iskemi semptomlarının daha iyi kontrol altına alınmasıyla sonuçlandırıldığını ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiğini; ancak daha yüksek ölüm ve girişimde perioperatif MI'ye ilişkin birleşik son noktayla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada kararlı angina olan 1018 hasta (%62'sinde çoklu damar hastalığı ve %34'ünde sol anterior desendan koroner arter proksimal segmentinde anlamlı hastalık), rastgele yöntemle PKG veya tıbbi tedavi uygulanan gruplara ayrılmış ve ortalama 2.7 yıl boyunca izlenmiştir. Optimum tıbbi tedaviyle semptomlarda yeterince kontrol sağlanamayan hastaların miyokard revaskülarizasyonuna çapraz geçiş yapmasına izin verilmiştir. AVERT²⁴⁸ kararlı KAH, normal sol V işlevleri ve Sınıf I ve/veya II anginalı hastaları rastgele yöntemle PKG ya da günde 80 mg atorvastatinle tıbbi tedavi uygulanan gruplara ayırmıştır. On sekiz aylık izlemde, tıbbi tedavi uygulanan gruptaki hastaların %13'ünde ve PKG uygulananların %21'inde iskemik olaylar ortaya çıktığı saptanmıştır (P=0.048). PKG ile tedavi edilenlerde anginada rahatlama daha fazla olmuştur. Bu veriler, kararlı KAH olan düşük riskli hastalarda yoğun lipid düşürücü tedaviyi de içeren tıbbi tedavinin, iskemik olayları azaltmada en az PKG kadar etkili olabileceğini düşündürmektedir. PKG ile anginal olaylarda daha fazla düzelme olmuştur.

Elektif stent yerleştirilmesi ve ilaç salan stentler (DES). 9918 hastayı içeren 29 çalışmanın meta-analizinde, ölüm ya da miyokard infarktüsü ya da KABG cerrahisi gereksinimi açısından rutin koroner stent yerleştirilmesi ve standart balonla anjiyoplasti arasında fark bulunduğu ilişkin kanıt saptanmamıştır. Ancak koroner stent yerleştirilmesi restenoz ve yeniden PKG gereksinimini azaltmaktadır²⁴⁹ ve bu bulgu daha yeni bir meta-analizde de doğrulanmıştır.²⁵⁰ Ancak kararlı angina olan hastalarda stent içinde restenoz gelişimi PKG'nin etkinliğini kısıtlayıcı olmaya devam etmekte, %5-25 hedef lezyona revaskülarizasyon gerekmektedir.

DES, RAVEL çalışmasından sonra girişimsel koroner tedavide ilgi odağı haline gelmiştir.²⁵¹ Günümüzde ileriye dönük rastgele yöntemli çalışmalarda üç ilaç anlamlı düzeyde pozitif etki göstermiştir (Paklitaksel, Sirolimus ve türevi olan Everolimus). Bugüne kadar rastgele yöntemli çalışmalara yalnızca tek damar hastalığı ve kararlı ya da kararsız angina olan hastalar alınmıştır. İlaç salan stent kullanımı, çıplak metal stentlere göre tutarlı bir şekilde daha iyi tedavi etkisi sağlamakta, hedef damara revaskülarizasyonu da içeren majör istenmeyen kardiyak olayları ve restenoz riskini azaltmaktadır. Dokuz ayda majör istenmeyen kardiyak olayların

insidansı, %13.3-18.9 aralığıyla karşılaştırıldığında, DES stentlerle %7.1-10.3 bildirilmiştir. PKG'ye ilişkin ESC kılavuzunda DES kullanımına ilişkin daha özgül tavsiyeler yer almaktadır.²⁵²

Revaskülarizasyon ile tıbbi tedavinin karşılaştırılması

Yalnızca PKG ile tıbbi tedavinin veya cerrahiyle tıbbi tedavinin etkilerini karşılaştıran çalışmaların dışında, birkaç melez çalışmada revaskülarizasyon (PKG ya da cerrahi) ile tıbbi tedavi karşılaştırılmıştır. Asemptomatik Kardiyak İskemi Pilot çalışması (Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot: ACIP),²⁵³ hem stres testi hem de ambulatuar EKG monitörizasyonu, belgelenen KAH ve asemptomatik iskemi olan hastalarda tıbbi tedavi ile PKG veya KABG revaskülarizasyonun karşılaştırılmasına ilişkin ek bilgiler sağlamıştır. Bu küçük ölçekli çalışmada (n=558) semptomları en az düzeyde olmakla birlikte testler sırasında iskemi kanıtları bulunan, PKG veya KABG ile revaskülarizasyon için uygun hastalar rastgele yöntemle üç tedavi stratejisinden birine ayrılmıştır: anginanın yönlendirdiği ilaç tedavisi, angina artı iskemiyi yönlendirdiği ilaç tedavisi ve PKG ya da KABG ile revaskülarizasyon. İki yıllık izlemde ölüm veya ME vakaları, revaskülarizasyon yapılan hastaların %4.7'sine karşılık iskemiyi yönlendirdiği tıbbi tedavi grubunun %8.8'inde, anginanın yönlendirdiği tıbbi tedavi grubunun ise %12.1'inde ortaya çıkmıştır (revaskülarizasyon yapılan grupla iskemi veya anginanın yönlendirdiği grubun karşılaştırılmasında P < 0.01). ACIP çalışmasının sonuçları, asemptomatik ya da minimum semptomlu ve yüksek riskli, ancak gösterilebilen iskemi ve anlamlı KAH olan hastalarda KABG ya da PKG ile revaskülarizasyon ile sonlanımın tıbbi tedaviye göre daha iyi olabileceğine işaret etmektedir.

Şiddetli angina olan ileri yaştaki (ortalama 80 yaşında) hastalarda yapılan bir İsviçre çalışması (TIME)²⁵⁴ hastaları hemen invazif tedavi uygulanmak veya tıbbi tedaviye devam etmek üzere rastgele yöntemle gruplandırmıştır. Invazif tedavi grubuna ayrılanların %52'sine PKG ve %21'ine KABG uygulanmıştır. İnvazif tedavi, 6 ayda semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye ilişkili bulunmakla birlikte, kısmen tıbbi tedavi grubunda %48'lik geç revaskülarizasyon oranına bağlı olarak, bu fark 1. yılda korunmamıştır. İki tedavi stratejisinde ölüm ve ME anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır. İlaç, Anjiyoplasti veya Cerrahi Çalışması (Medicine, Angioplasty or Surgery Study: MASS) araştırmacıları,²⁵⁵ kararlı angina ve tek başına sol ön desendan koroner arter hastalığı olanları rastgele yöntemle tıbbi tedavi veya PKG (stent de dahil) ya da KABG gruplarına ayırmış ve birleşik son nokta olarak kardiyak ölüm, ME ya da cerrahiyle yeniden revaskülarizasyon gerektiren tedaviye yanıtız anginayı kullanmıştır. Üç yıllık izlemde bu birleşik son nokta PKG grubundaki hastaların %24'ünde, tıbbi tedavi uygulananların %17'sinde ve cerrahi girişim yapılanların %3'ünde ortaya çıkmıştır. Üç grup arasında toplam sağkalım açısından önemli bir fark olmaması önemli bir bulgudur. Ölüm ya da ME, KABG grubunun %1'inde, PKG grubunun %2'sinde ve tıbbi tedavi uygulanan grubun da %1.4'ünde ortaya çıkmıştır.

PKG ile cerrahi girişimin karşılaştırılması

Çok sayıda klinik çalışmada, stent uygulanmasından önce ve sonra, tek damar hastalığı ve çoklu damar hastalığında, revaskülarizasyon tekniğinin seçimi için PKG ile cerrahi girişim karşılaştırılmıştır.^{236,256,257} Koroner stentlerin nadiren kullanıldığı 1995'ten önce yapılan çalışmaların meta-analizinde,²⁵⁸ ölüm ya da birleşik son nokta olarak ölüm ya da ME açısından tedavi

stratejileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Girişim için ilk hastaneye yatış sırasında mortalite, KABG grubunda %1.3, PKG grubunda da %1 oranında ortaya çıkmıştır. Daha sonra revaskülarizasyon gereksinimi PKG grubunda anlamlı ölçüde daha yüksektir ve bypass cerrahisinden 1 yıl sonra hastalarda angina olma olasılığı PKG sonrasına göre anlamlı ölçüde daha düşük olmakla birlikte, üç yıl sonra bu fark artık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. PKG ile cerrahinin karşılaştırıldığı tek en büyük ölçekli rastgele yöntemli çalışma olan ve bu meta-analizde yer almayan BARI çalışmasının sonuçları yine de bu bulgularla uyumludur; yine de diyabetik altgrupta bypass cerrahisiyle sağkalım açısından bir avantaj gözlemlenmiştir.²⁵⁹

ARTS²⁶⁰ ve SOS çalışmaları²⁵⁶ gibi daha yeni çalışmalar, PKG'nin bir parçası olarak stent kullanımını da ele almıştır. ARTS 1 çalışmasında²⁶⁰ çoklu damar hastalığı bulunan hastalarda tam revaskülarizasyon amacıyla çok sayıda stent yerleştirme stratejisini bypass cerrahisiyle karşılaştırılmıştır. Ancak bu çalışma sadece kararlı angina olan hastalarda yapılmamıştır: her iki grubun da sırasıyla %37 ve %35'inde kararsız angina, %57 ve %60'ında kararlı angina, %6 ve %5'inde de sessiz iskemi vardır. Girişimden bir yıl sonra, seçilmiş hastalarda çoklu damar hastalığı için koroner stentleri yerleştirilmesi, ölüm, inme ve miyokard infarktüsü açısından bypass cerrahisine eşdeğer bir sonuç sağlanmıştır. Ancak stent yerleştirilmesi, daha fazla yeniden revaskülarizasyon gereksinimiyle ilişkili bulunmuştur.

Stentlerle ilgili çalışmaların bir meta-analizi,²³⁴ beş yılda, çoklu damar hastalığı olanlarda 8 yılda da devam eden, KABG ile PKG'ye göre, anlamlı ölçüde daha az angina ve daha az yeniden revaskülarizasyon gereksiniminin yanı sıra mortalite açısından daha fazla yarar elde edildiğini düşündürmüştür. Stent kullanılan ve kullanılmayan çalışmaların altgrup analizi, iki grup arasında anlamlı düzeyde heterojenliğin söz konusu olduğunu, stent kullanımından önce yapılan çalışmalarda KABG lehinde mortalitede azalma eğilimi görülürken, stentlerin kullanıldığı çalışmalarda bu eğilimin belirgin olmadığını göstermiştir. Stentle PKG'nin KABG ile karşılaştırıldığı rastgele yöntemli ve kontrollü dört çalışmanın daha yeni bir meta-analizi (n=3051), bir yılda ölüm, ME ya da inme birincil son noktasında tedavi stratejileri arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Ancak New York Kardiyak Kayıt Çalışması'ndan (New York Cardiac Registry) >60 000 hastanın üç yıl izlenmesine ilişkin gözleme dayalı veriler, iki ya da daha fazla sayıda hastalıklı koroner arteri olanlarda KABG'nin stent uygulanmasına göre daha yüksek düzeltilmiş, uzun vadeli sağkalım oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Özetlenecek olursa, çalışmalardan elde edilen kanıtlar, cerrahi girişimden prognoz açısından yarar gördüğü kanıtlanmış olan yüksek risk belirtilerinin bulunduğu hasta topluluğu dışında, semptomların tedavisi için PKG ya da cerrahinin etkili birer seçenek olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Başlangıçta farmakolojik bir yaklaşımdan sonra, uygun anatomiye sahip, tıbbi tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalar ya da yaşı ne olursa olsun, fiziksel açıdan aktif olarak kalmayı arzu eden (düzenli fiziksel egzersizler yapan) hastalar için revaskülarizasyon tavsiye edilebilir.

Diyabetik olmayan, proksimal solAD'de yüksek dereceli darlık bulunmayan, bir ya da daha fazla lezyona anjiyoplasti yapıldığında başlangıçta başarı şansı yüksek olan hastalarda PKG genellikle tercih edilen ilk yaklaşımdır; daha az invazif olması, ilk girişim olarak başlangıçta riskin daha düşük olması ve KABG'nin daha düşük riskli altgruplarda sağkalım konusunda bir avantaj

sağlamaması gibi faktörler buna neden olmaktadır. Tedavi strateji planlanırken bireysel koşullar ve her hastanın kendi tercihleri dikkatle değerlendirilmelidir.

Asemptomatik hastalarda revaskülarizasyon semptomlarda düzelme sağlayamaz ve PKG ile revaskülarizasyon için tek geçerli endikasyon, gelecekteki iskemik komplikasyonların azaltılmasıdır. Bu stratejiyi destekleyen kanıtlar yalnızca yaygın iskemiye ilişkin nesnel kanıtlar bulunan, revaskülarizasyonun (PKG ya da KABG olarak) anginanın yönlendirdiği bir stratejiye göre mortalite olasılığını azaltabileceği hastalarla sınırlıdır.²⁵³ PKG hafifçe semptomatik, iskemi ve ağır KAH açısından daha yüksek risk kategorisindeki hastalarda yalnızca, başarı olasılığı çok yüksek ve morbidite ya da mortalite riski düşüğe düşünebilir.

Özel hasta ve lezyon altgrupları

sol V işlevleri ağır şekilde baskılanmış ve/veya cerrahi riski yüksek, LM hastalığı bulunan, diyabet ve çoklu damar hastalığı olan, daha önce bypass cerrahisi geçirmiş hastalarda revaskülarizasyon seçenekleri değerlendirilirken özellikle temkinli davranılmalıdır.

Cerrahi riskin kısıtlayıcı derecede yüksek olduğu hastalar, özellikle hedef damarın (veya damarların) beslediği işlevi bozulmuş miyokarda bir ölçüde canlılık kaldığı gösterilebildiğinde, PKG ile revaskülarizasyondan yarar görülebilir. Bu konu halen büyük ölçekli iki rastgele yöntemli çalışma olan STICH²⁶¹ ve HEART UK²⁶² çalışmalarında incelenmektedir.

LM kök hastalığında PKG uygulanabilir ve ilaç salan stent ve çıplak metal stentleri karşılaştıran kayıt çalışmalarında iyi sonuçlar alınabilir;²⁶³ ancak başka çalışmaların sonlanımı öğrenilene kadar tercih edilen yaklaşım cerrahi girişim olmalıdır.

Rastgele yöntemli çalışmaların altgrup analizleri, çoklu damar hastalığı olan diyabet hastalarında bypass cerrahisiyle PKG'ye göre mortalitenin daha düşük olduğunu ortaya çıkarmıştır.^{264,265} BARI, bu çalışmaların içinde en büyük ölçekli olanıdır ve ayrıca diyabet hastalarında tedavi grupları arasında mortalitede istatistiksel farkın saptandığı tek çalışmadır.^{259,266} Bu çalışmaların sınırlı bir yönü, ilaç salan stentlerin veya perioperatif yardımcı anti-trombotik tedavinin yaygın şekilde kullanımından önce yapılmış olmalarıdır. Bu önemli konuyu irdelemek üzere, BARI 2 Diyabet (BARI 2D) ve FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus Bulunan Hastalarda Gelecekteki Revaskülarizasyonun Değerlendirilmesi) adlı iki önemli çalışma yürütülmektedir. Ancak günümüzde mevcut kanıtlar dikkate alınmalı ve daha ayrıntılı başka çalışmaların sonuçları elde edilene kadar, çoklu damar hastalığı olan diyabet hastalarında PKG kısıtlı bir şekilde kullanılmalıdır.

Daha önce bypass cerrahisi uygulanan hastalarda tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı rastgele yöntemli ve kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Anatomi uygun olduğunda semptomatik açıdan cerrahi tekrarlanabilir. Ancak yeniden bypass cerrahisine ilişkin risk, ilkinin üç katı yüksektir ve ITA grefti açık olanlarda girişim sırasında bu greftin hasar görme riski de söz konusudur.

Öte yandan, ister ven greftine ister arteriyel grefte veya greftin ötesindeki revaskülarizasyon yapılmamış doğal koroner arter ağacına daha önce bypass cerrahisi uygulananlarda PKG gerçekleştirilebilir ve semptomatik rahatlama açısından bypass cerrahisinin tekrarlanmasına karşı yararlı bir alternatif sağlanabilir.

Son olarak, geçilemeyen kronik bir tam tıkanma vakasında, çoklu damar hastalığı olan hastalarda kronik tam tıkanmanın te-

davi edilememesi eksik revaskülarizasyonla sonuçlanacaktır; hasta bypass cerrahisi için sevk edilmiş olsa bu durum önlenilecektir.

Revaskülarizasyon için endikasyonlar

Genel olarak, koroner arteriyografi için endikasyonlar bulunan ve kateterizasyonda ağır koroner arter darlığı ortaya çıkarılan hastalar miyokard revaskülarizasyonu için de potansiyel birer adaydır. Ayrıca aşağıdaki durumlarda da hasta revaskülarizasyon için uygundur:

- (1) Tıbbi tedavi hastayı tatmin edecek kadar semptom kontrolü sağlamıyorsa
- (2) İnvazif olmayan testlerde önemli boyutta miyokardın risk altında olduğu belirlenirse
- (3) Başarı olasılığı yüksek ve morbidite ve mortalite riski kabul edilebilir boyuttaysa
- (4) Hasta tıbbi yaklaşım yerine girişimsel bir yaklaşımı tercih eder ve kendi durumunda bu tedavi yolunun riskleri konusunda eksiksiz bir şekilde bilgilendirilirse

Tedaviye yeterli yanıt alınıp alınmadığı, hastaya danışılarak karar verilecek bir konudur. Bazıları için Sınıf I semptomlar (olağan etkinliklerde ortaya çıkmayıp sadece aşırı zorlanmalarda beliren angina) kabul edilebilirken, başkaları semptomlarının tümüyle ortadan kalkmasını istemektedir. *Tablo 6'*da veya aşağıda özetlenmiş olduğu gibi, semptomatik açıdan revaskülarizasyona ilişkin tavsiyeler, kanıtların mevcut olduğu semptomatik dereceleri dikkate almaktadır ve semptomatoloji yelpazesinin tümünde revaskülarizasyon yapılmasına ilişkin talimat şeklinde değil, belirtilen şekilde yorumlanmalıdır. Kabul edilebilir morbidite ve mortalite riskinin ne olduğu, her hasta için ayrı ayrı dikkate alınmalıdır. İdeal olarak, daha uzun vadede önemli prognostik yarar elde edileceğini gösteren kanıtlar bulunmadıkça ya da uygun tıbbi tedaviye rağmen semptomların yaşam kalitesi üzerinde ciddi bir etkisi bulunmadıkça, mortalitesi o hasta için tahmin edilen yıllık mortaliteden fazla olan bir girişim tavsiye edilmemelidir. Revaskülarizasyon yönteminin seçiminde şunlar esas alınmalıdır:

- (1) Perioperatif morbidite ve mortalite riski
- (2) Lezyonların anjiyoplasti ya da cerrahi bypass için teknik uygunluğu gibi faktörleri de içeren, başarı olasılığı
- (3) Restenoz ya da greftte tıkanma riski
- (4) Revaskülarizasyonun tamlığı. Çoklu damar hastalığı için PKG düşünüldüğünde, PKG'nin tam revaskülarizasyon sağlama, en azından KABG ile aynı düzeyde revaskülarizasyon sağlama olasılığı yüksek mi?
- (5) Diyabet durumu
- (6) Yerel hastanenin kalp cerrahisi ve girişimsel kardiyoloji konularındaki deneyimi
- (7) Hastaların tercihi

Miyokardi revaskülarizasyonu kontrendikasyonları şunlardır:

- (1) Anlamli proksimal solAD darlığı olmayan, semptomların hafif ya da hiç olmadığı, bir ya da iki damarda KAH bulunan, yeterince tıbbi tedavi uygulanmamış ya da invazif olmayan testlerde iskemi/canlılık alanı yalnızca sınırlı bir bölüme uyan ya da gösterilebilir iskemi bulunmayan hastalar
- (2) LM dışındaki bir yerleşimde sınırdaki (%50-70) koroner darlık ve invazif olmayan testlerde gösterilebilir iskemi bulunmaması

- (3) Anlamli olmayan (<%50) koroner darlık
- (4) Girişim riski sağkalımda beklenen anlamli düzelmeye dengelemedikçe ya da hastanın yaşam kalitesi girişim yapılmadığında çok kötü olmadıkça, girişimle ilişkili morbidite ya da mortalite riskinin yüksek (>%10-15 mortalite riski) olduğu hastalar.

Hem PKG ve KABG'deki sürekli ve hızlı gelişmeler, hem de tıbbi tedavi ve kararlı anginada ikincil korunmadaki anlamli ilerleme, seçilmiş hasta gruplarında farklı tedavi stratejilerinin karşılaştırıldığı büyük ölçekli ve rastgele yöntemli çalışmalara duyulan gereksinimi ortaya çıkarmaktadır. Kararlı angina tedavisine ilişkin birçok soru henüz tam olarak yanıtlanmamıştır ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi daha da fazla soruya yol açmakta, bu kılavuzların sürekli olarak gözden geçirilmesini ve güncelleştirilmesini ve çalışmakta olan hekimlerin bu arada güncel literatürü izlemeyi başarmasını de gerektirmektedir.

Kararlı angina bulunan hastalarda prognozu düzeltmek için revaskülarizasyona ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Anlamli LM hastalığı ya da eşdeğeri (yani sol desendan veya sirkumfleks arterlerde ağır ostial/proksimal segment darlığı) için KABG (Kanıt düzeyi A)
- (2) Başta sol V işlevi anormal olan hastalar ya da işlevsel testlerde erken veya yaygın geri dönüşlü iskemi bulunanlar gelmek üzere, üç majör damarda anlamli proksimal darlık için KABG (Kanıt düzeyi A)
- (3) LAD'de yüksek dereceli proksimal darlık ve invazif olmayan testlerde geri dönüşlü iskemiyle birlikte, tek ya da iki damar hastalığı için KABG (Kanıt düzeyi A)
- (4) sol V işlevinde bozulma ve invazif olmayan testlerle canlılık gösterilen anlamli hastalık için KABG (Kanıt düzeyi B)

Sınıf IIa

- (1) Ani kardiyak ölüm ya da uzun süreli ventriküler taşikardiden sonra hayatta kalan hastalarda anlamli solAD proksimal darlık olmaksızın tek ya da iki damarda KAH için KABG (Kanıt düzeyi B)
- (2) İşlevsel testlerde geri dönüşlü iskemi bulunan diyabet hastalarında anlamli üç damar hastalığı için KABG (Kanıt düzeyi C)
- (3) Günlük aktiviteler sırasında sık iskemi epizodları gösteren kanıtlar ve işlevsel testte geri dönüşlü iskemi saptanan hastalar için PKG ya da KABG (Kanıt düzeyi C)

Kararlı angina olan hastalarda semptomları düzeltmek için revaskülarizasyona ilişkin tavsiyeler

Sınıf I

- (1) Tıbbi tedaviyle kontrol altına alınamayan orta şiddette-şiddetli semptomları bulunan ve cerrahi girişim riski potansiyel yararlardan daha fazla olmayan hastalarda cerrahi revaskülarizasyona teknik açıdan uygun çoklu damar hastalığı için KABG (Kanıt düzeyi A)
- (2) Tıbbi tedaviyle kontrol altına alınamayan orta şiddette-şiddetli semptomları bulunan ve girişim riski potansiyel yararlardan daha fazla hastalarda perkütan revaskülarizasyona teknik açıdan uygun tek damar hastalığı için PKG (Kanıt düzeyi A)
- (3) Tıbbi tedaviyle kontrol altına alınamayan orta şiddette-şiddetli semptomları bulunan ve girişim riski potansiyel yararlardan

daha fazla olmayan hastalarda perkütan revaskülarizasyona teknik açıdan uygun, yüksek riskli koroner anatomi bulunmayan çoklu damar hastalığı için PKG (Kanıt düzeyi A)

Sınıf IIa

- (1) Hasta tarafından yine de kabul edilemez şekilde değerlendirilen hafif-orta şiddette semptomların bulunduğu, girişim risklerinin potansiyel yararlarından fazla olmadığı hastalarda perkütan revaskülarizasyona teknik olarak uygun tek damar hastalığı için PKG (Kanıt düzeyi A).
- (2) Tıbbi tedaviyle kontrol altına alınamayan orta şiddette-şiddetli semptomları olan, girişim riski potansiyel yararlarından daha fazla olmayan hastalarda cerrahi revaskülarizasyona teknik açıdan uygun tek damar hastalığı için KABG (Kanıt düzeyi A)
- (3) Hasta tarafından yine de kabul edilemez şekilde değerlendirilen hafif-orta şiddette semptomların bulunduğu, girişim risklerinin potansiyel yararlarından fazla olmadığı hastalarda, teknik açıdan cerrahi revaskülarizasyona uygun çoklu damar hastalığı için KABG. (Kanıt düzeyi A)
- (4) Hasta tarafından yine de kabul edilemez şekilde değerlendirilen hafif-orta şiddette semptomların bulunduğu, girişim risklerinin potansiyel yararlarından fazla olmadığı hastalarda, teknik açıdan perkütan revaskülarizasyona uygun çoklu damar hastalığı için PKG. (Kanıt düzeyi A)

Sınıf IIb

- (1) Hasta tarafından yine de kabul edilemez şekilde değerlendirilen hafif-orta şiddette semptomların bulunduğu, girişim risklerinin hesaplanan yıllık mortaliteden fazla olmadığı hastalarda, teknik açıdan cerrahi revaskülarizasyona uygun tek damar hastalığı için KABG. (Kanıt düzeyi B)

Özel altgruplar

Kadınlar

Hastalık tablosunda ve belirtilerinde cinsiyete bağlı farklılıklar²⁶⁷ ve ayrıca yayımlanmış literatürde erkeklere özel verilerin baskın olması nedeniyle, kadınlarda göğüs ağrısının değerlendirilmesi erkeklerdeki kadar basit değildir.

Kadınlar ve erkeklerde koroner kalp hastalığı (KKH) epidemiyolojisi ve birincil hastalık tablosunda sayısız farklılıklar bulunmaktadır. Kadınlarda KKH'nın ilk ortaya çıktığı tablo en sık kararlı angina, erkeklerde en sık olarak ME veya ani ölümdür.^{3,268,269} Ayrıca, KKH'ya bağlı ölüm ya da ME insidansı erkeklerde her yaşta kadınlara göre daha yüksek olduğu halde, kadınlarda angina insidansı genç yaşta daha düşükken, postmenopozal yaş gruplarında erkeklerdeki düzeyi geçmektedir. Bu nedenle, bazı çalışmalarda toplumsal düzeyde bakıldığında, orta ve ileri yaşta kadınlarda Rose anketinde angina prevalansının benzer yaşta erkeklerdekinden daha yüksek bildirilmesi şaşırtıcı değildir.²⁷⁰⁻²⁷⁴ Ancak topluma dayalı çalışmalarda, büyük olasılıkla kadınların bir bölümünde anginanın yanlışlıkla KKH olarak sınıflandırılmasına bağlı olarak, angina olan erkeklerde ölümcül KKH insidansı, angina olan kadınlardakinin daha yüksektir.

Birkaç nedene bağlı olarak, kadınlarda angina tanısı erkeklere göre daha güç konulur. Kadınlarda atipik semptomlar daha sık görülmektedir ama bu semptomlar, erkeklerin tarif ettiği tipik semptomlarla karşılaştırıldığında 'atipiktir'. Hastaların ağrıyı algılaması ve semptomları bildirmede kullanılan dil de kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermektedir.²⁷⁵ Problemi daha da karmaşıklaştıran

bir özellik de, kadınlarda semptomlar ve koroner anjiyografide 'anlamlı' lümen tıkanması arasındaki bağıntının, erkeklerdekinden daha zayıf olmasıdır. Koroner Arter Cerrahisi Çalışması'nda (Coronary Artery Surgery Study),²⁷⁶ tipik angina olan kadınların %62'sinde, atipik angina bulunanların %40 ve iskemik olmayan ağrı bulunanların da %4'ünde anlamlı koroner darlık saptanması, aralarında tipik ve atipik anginanın ve kardiyak olmayan göğüs ağrısının da yer aldığı bütün göğüs ağrısı formları için, kadınlarda anjiyografik olarak doğrulanan KKH prevalansının erkeklerdekinden daha düşük olduğunu göstermektedir.

Anlamlı koroner arter hastalığı saptanmasında kullanıldığında, egzersiz EKG testiyle, erkeklere (%7-44) göre kadınlarda daha yüksek (%38-67)²⁷⁷ yalancı pozitif sonuç alınmakta (büyük oranda test öncesi hastalık olasılığının daha düşük olması nedeniyle³¹); ancak yalancı negatiflik oranı düşük saptanmaktadır.²⁷⁸ Bu, invazif olmayan bir testin negatif sonuç vererek KAH varlığını güvenilir bir şekilde dışlayabileceği anlamına gelen, yüksek negatif tahmin değeriyle sonuçlanmaktadır. Kadınlarda obstrüktif KAH tanısında egzersiz testini kullanmanın güçlükleri, stres görüntülemesinin standart stres testine tercih edilebileceği şeklinde bir spekülasyona yol açmıştır. Bu koşullarda miyokard perfüzyonu sintigrafisi ya da ekokardiyografi, yürüme bandı testine makul bir katkı olarak düşünülebilir. Ancak, talyum perfüzyon sintigrafilerinin duyarlılığı kadınlarda erkeklerdekinden daha düşük olabilir.²⁷⁹ Genellikle anterior duvarda belirgin olan, meme dokusunun neden olduğu artefaktlar, kadınlarda perfüzyon sintigrafilerinin yorumlanmasında önemli bir zayıf nokta olabilmektedir. Benzer şekilde egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografisi özellikle meme dokularına bağlı artefaktlardan kaçınmaya yardımcı olabilir. Gerçekten de, çok sayıda çalışma KAH bulunduğu bilinen ya da KAH tanısından kuşkuyla kadınlarda stres ekokardiyografisinin kardiyak olaylar açısından bağımsız bir tahmin etmeni olarak değerini göstermiştir.^{45,280,281}

Kadınlardaki kısıtlı yönlerine rağmen, rutin egzersiz EKG testinin tanılabilirliği azaltmadan toplam işlem sayısını azaltabildiği gösterilmiştir. Gerçekten de kadınların yalnızca %30'u (makul derecede kesin bir KAH tanısı konulamayan veya dışlanamayan), ileri testler için sevk edilmektedir.²⁸² Kadınlarda obstrüktif KAH tanısında en uygun stratejinin hangisi olduğu hâlâ tanımlanmamış olmakla birlikte, Görev Grubu günümüzde KAH nedeniyle değerlendirilen bütün kadınlarda standart egzersiz testinin yerini stres görüntülemesinin almasını makul göstermeye yeterli veri bulunmadığına inanmaktadır. Test öncesinde hastalık olasılığı düşük olan kadınların çoğunda, negatif bir egzersiz test sonucu yeterli olacak ve görüntüleme işlemleri gerekmeyecektir.²⁸²

Invazif olmayan testlerde orta şiddette-şiddetli iskemi nesnel kanıtları saptanan kadınların koroner arteriyografiye erişebilme düzeyinin erkeklerle eşit olması gerektiği vurgulanmalıdır. Ayrıca, bugüne kadarki ikincil korunma klinik çalışmalarında kadınların sınırlı derecede temsil edilmesi, KAH tanısı konulduktan sonra kılavuzların erkeklere ve kadınlara farklı şekilde uygulanmasının gereği olmaz.

Kadınlarda miyokard infarktüsünden sonra morbidite ve mortalitenin erkeklerden daha yüksek olduğu bilinmektedir ve kadınlarda daha az yoğun tedavi uygulanmasının miyokard infarktüsünden sonra kadınlarda sağkalımda azalma yönünde etkide bulunacağı ileri sürülmüştür.²⁸³ Yirmi yedi çalışma gözden geçirilerek, kadınlarda daha yüksek erken mortalite nedenlerinin, daha ileri yaş ve başka olumsuz başlangıç klinik özelliklerinin varlığı olduğu sonucuna varılmıştır.²⁸⁴ Daha sonra yapılan bir araştırma, cinsiyet

ve yaş arasında bir etkileşim saptamış, kadınlarda daha genç (<50) yaşlardaki mortalite fazlalığının yaşlanmayla birlikte azaldığını göstermiştir.²⁸⁵

Kararlı koşullarda cinsiyetin incelemeler ve tedavilerin kullanımına ve daha sonraki klinik sonlanıma etkisine ilişkin bildiriler de aynı şekilde farklılık göstermektedir. Yeni yapılan bir Hollanda çalışmasında, 16 yıllık bir dönemde (1981-1997) anjiyografik olarak belgelenmiş KAH bulunan 1894 hasta (1526 erkek ve 368 kadın) değerlendirilmiştir. Zaman içinde anjiyoplasti işlemlerinin sayısı, erkekler için %11.6'dan 23.2'ye ve kadınlar için %17.6'dan 28.0'a anlamlı düzeyde artış gösterirken, koroner arter bypass cerrahisinin sayısı erkeklerde %34.9'dan %29.5'e ve kadınlarda %42.6'dan %30.6'ya düşme göstermiştir.²⁸⁶ Ancak bu ve başka koroner arteriyografi kayıt çalışmalarının yorumlanabilirliği, içsel hasta sevk etme alanındaki yanlılık nedeniyle kısıtlıdır. 2003 yılında yapılan, Avrupa Kararlı Angina Kalp Tarama Çalışması (Euro Heart Survey of Stable Angina) verileri, yaş, eşzamanlı hastalıklar, semptomların şiddeti ve arteriyografi için invazif testlerin sonuçları gibi etmenlere göre düzeltmeler yapıldıktan sonra bile, sadece arteriyografi kullanımında değil, egzersiz testinde de kadınlar aleyhinde bir yanlılık bulunduğunu düşündürmektedir.²⁸⁷ Aynı çalışmada kadınlarda revaskülarizasyon olasılığıyla etkili tıbbi ikincil korunma tedavisi uygulanma olasılığının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu tür bulgular, tanıdaki algılanan güçlükler ve kadınlara özgü angina tedavisi literatürünün sınırlı olmasının, belki daha karmaşık sosyal konularla birlikte, kararlı angina olan kadınların sıklıkla yetersiz incelendiği ve yetersiz tedavi edildiği bir durum yarattığını düşündürmektedir.

Diabetes mellitus

Hem insüline bağımlı (tip 1) diabetes mellitus hem de insüline bağımlı olmayan (tip 2) diabetes mellitus, KVH riskinde artışla ilişkilidir. Ayrıca yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş, diyabet olmayan kişilere göre, koroner kalp hastalığı (KKH) mortalitesi diyabetli erkeklerde üç, diyabetli kadınlarda ise 2-5 kat daha yüksektir.²⁸⁸ Üstelik, bir dizi epidemiyolojik bildiri, diyabet hastalarında kan glukoz düzeyi ne kadar yüksekse, KVH insidansının da o ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir.^{289,290}

Diyabet hastalarında KVH'ye ilişkin klinik belirtiler, angina, ME ve kalp yetersizliği bulunan, diyabet olmayan hastalardakine benzerlikle birlikte, diyabet hastalarında semptomlar daha erken yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Genellikle diyabette asemptomatik iskemi prevalansının daha yüksek olduğu kabul edilmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda hasta kabul ve dışlama ölçütlerinin ve tarama testlerinin önemli ölçüde değişken olması nedeniyle, daha yüksek sessiz iskemi sıklığını doğru bir şekilde hesaplamak güçtür.²⁹¹

Asemptomatik diyabet hastalarında iskemiyi saptamak için miyokard perfüzyonu sintigrafisi ve diğer tekniklerin kullanımına ilgi giderek artmaktadır.²⁹² Ayrıca diyabet hastalarında subklinik ventriküler işlev bozukluğu bulunduğu ve bunun, egzersiz testlerinde önemli bir son nokta olan egzersiz kapasitesini olumsuz yönde etkilediğine ilişkin veriler bulunmakla birlikte,²⁹³ bunun semptomatik hasta topluluğunda geleneksel testlerle elde edilen tanıs ve prognostik bilgiler üzerindeki etkisi açıkça bilinmemektedir. Sonuç olarak, diyabet hastalarında semptomatik iskeminin kardiyak değerlendirilmesinde, genelde egzersiz testi, miyokard perfüzyonu testi ve koroner arteriyografi için diyabet olmayan hastalardakine benzer endikasyonlar kullanılmalıdır. Diabetes mellitus bulunan

hastalarda mortalitenin %80'inden KVH sorumlu olduğundan,²⁹⁴ bu hasta topluluğunda erken tanı ve yoğun tedaviye daha büyük önem verilmelidir.

Diabetes mellitus bulunan hastalarda en uygun tedavi için genel stratejiler kapsamında, kan glukozunun fizyolojik kontrolü için güçlü ve ısrarlı çaba harcanması ve dislipidemi, hipertansiyon, renal hastalık, obezite ve sigara gibi diğer risk faktörlerinin kontrolü yer almaktadır. Artık diyabet hastalarında kan glukoz düzeylerinin uzun vadede normale yakın tutulmasının koruyucu olduğu ve hem tip 1 hem de tip 2 diyabette komplikasyonları ve mortaliteyi önemli derecede azalttığına ilişkin çok miktarda kanıt bulunmaktadır.²⁹⁵

Nitratlar, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, statinler, antitrombotik ilaçlar ve koroner revaskülarizasyon işlemleri gibi geleneksel KKH tedavilerinin diyabeti olan ve olmayan hastalardaki endikasyonları aynıdır. Ayrıca, damar hastalığı bulunduğu kanıtlanan diyabet hastalarında ACE inhibitörleri endikedir.⁷⁵ Diyabet hastalarında PKG ve KABG'nin üstün yönleri, revaskülarizasyon bölümünde ele alınmaktadır. Ne yazık ki, diabetes mellitusta kronik metabolik bozukluklar nedeniyle, bu hastalarda doğal ateroskleroz hastalığının sürekli ilerlemesi, çoklu damar hastalığı ve restenoz oranı yüksek, yaygın KVH'ye yol açar. Dolayısıyla başarılı invazif işlemlerden sonra bile, uzun vadede iyi bir sonlanım için KVH'ye ilişkin risk faktörlerinin iyi bir şekilde tedavisi ve sıkı glikemik kontrol şarttır.²⁹⁶

İleri yaştakiler

Yetmiş beş yaşından sonra erkekler ve kadınlarda KAH prevalansı eşittir.²⁹⁷ Hastalık büyük olasılıkla yaygın ve şiddetlidir; sol V işlev bozukluğunun yanı sıra sol ana koroner arter darlığı ve üç damar hastalığı da ileri yaştaki hastalarda daha yaygındır. İleri yaştaki hastalarda göğüste rahatsızlık, halsizlik ve dispne yakınmaları sık ortaya çıktığından ve sıklıkla angina pektoris taklit eden eşzamanlı hastalıklar da bulunduğu için, göğüs ağrısı sendromlarının değerlendirilmesi güç olabilir. Yaş ilerledikçe aktivite düzeylerinde azalma ve iskemik semptomları algılamamanın küntleşmesi 'norm' olarak kabul edilir.²⁹⁸ Büyük ölçekli, 65 yaşın üzerindeki erkek ve kadınların incelendiği topluma dayalı çalışmalarda, atipik semptomlar ve tipik angina bulunanlarda 3 yıllık kardiyak mortalite oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir.²⁹⁹ İleri yaştaki bireylerde egzersiz testi yapılabilmesi de ayrı bir sorundur. Kaslarda güçsüzlük ve kondüsyonsuzluk nedeniyle işlevsel kapasite genellikle azalmıştır. Egzersizin mekanik tehlikelerine daha fazla dikkat edilmelidir ve daha az zorlayıcı protokollerin seçilmesi daha uygun olabilir. İlerleyen yaşla aritmiler de daha sık ortaya çıkmaktadır. Hastalık prevalansının daha yüksek olması, daha fazla egzersiz testi sonucunun yanlış negatif olduğu anlamına gelmektedir. Geçirilmiş ME, kapak hastalığına bağlı solVH, hipertansiyon ve iletim bozuklukları gibi karıştırıcı etmen prevalansının yüksekliği, yalancı pozitif test sonuçlarına daha sık rastlanmasına yol açar. Bu farklılıklara rağmen, egzersiz testleri ileri yaştaki bireyler için de önemlidir. Görev Grubu, hastanın egzersiz yapmadığı ve egzersiz yerine farmakolojik stres görüntülemesi yapılabilen durumlarda, KAH'tan kuşku edilen ileri yaştaki hastalarda da ilk test olarak egzersiz elektrokardiyografi testi yapılması gerektiğine inanmaktadır.

İnvazif olmayan testlerde orta şiddette-şiddetli iskeminin nesnel kanıtları bulunan ileri yaştaki hastalarda koroner arteriyografiye erişimin daha genç hastalardaki gibi olması gerektiğinin vurgulanması önemlidir. Elektif değerlendirme yapılan ileri yaştaki hastalarda tanıs koroner arteriyografiyle (daha genç hastalara göre)

riskte çok az artış olması önemlidir.⁷⁰ Öte yandan, >75 yaş kontrast maddesine bağlı nefropati için önemli bir tahmin etmenidir.³⁰¹

İleri yaştaki hastalarda tıbbi tedavi daha karmaşıktır. Gerçekten de, ilaç biyoyararlanımı, eliminasyonu ve duyarlılığındaki değişiklikler ileri yaştaki hastalara kardiyovasküler ilaç reçetelendiğinde doz ayarlaması yapılmasının zorunlu olduğu anlamına gelmektedir.³⁰² Yaşlılara ilaç reçetelerken dikkate alınması gereken diğer konular arasında, ilaç etkileşimi, polifarmasi ve tedaviye uyum problemleri yer almaktadır. Yine de, bu hasta topluluğunda anti-anginal ilaçlar semptomları azaltmada ve statinler de prognozu düzeltmede genç hastalardaki kadar etkilidir.¹⁶⁰ Semptomlar kadar prognoz da dikkate alındığında, ileri yaştaki hastalar tıbbi tedavi, anjiyoplasti ve koroner bypass cerrahisinden genç hastalarla aynı düzeyde yarar görmektedir.³⁰³⁻³⁰⁵

Kronik tedaviye yanıtız angina

İlaçlar ve revaskülarizasyon işlemleri, yani KABG ve perkütan translüminal anjiyoplasti, iskemik kalp hastalığı olan hastaların çoğunluğunda yeterli tedavi sağlayabilir. Ancak farklı şekillerde geleneksel tedaviler uygulandığı halde angina pektorisin ileri derecede yeti kaybına yol açtığı hastalar bulunmaktadır. Tedaviye yanıtız kronik angina pektoris sorunu, 2002'de yayımlanan ESC Tedaviye Yanıtız Angina Tedavisi üzerine Birleşik Çalışma Grubu Bildirisi'nde ele alınmıştır.³⁰⁶

Tedaviye yanıtız kronik angina, ilerlemiş koroner arter hastalığına bağlı iskemiyin neden olduğu düşünülür, kararlı angina semptomları bulunması ve bunların maksimum tıbbi tedavi, bypass cerrahisi ve perkütan girişim kombinasyonu ile kontrol altına alınamamasıyla konulan klinik tanıdır. Göğüs ağrısının kardiyak olmayan nedenleri dışlanmalıdır ve uygun durumlarda, bilişsel davranışsal tedavi, psikolojik değerlendirme ve/veya psikiyatrik danışmanlık yapılması düşünülebilir.

Tedaviye yanıtız kronik angina, tıbbi tedavinin etkili bir şekilde farklı ilaçların tolere edilen maksimum dozlarda kullanılmasının sağlayacağı uygun duruma getirilmesini gerektirir. Bu konu, Birleşik Çalışma Grubu'nun orijinal belgesinde ayrıntılı bir şekilde irdelenmektedir. Son birkaç yılda, yeni tedavi kavramlarını araştıran, hepsinin de başarılı olduğu kanıtlanmamış olan yeni yöntemler yaygın bir şekilde değerlendirilmektedir.

- Nöromodülasyon teknikleri (transkütan elektriksel sinir uyarımı ve omurilik uyarımı)
- Torasik epidural anestezi
- Endoskopik torasik sempatektomi
- Stellar ganglion blokajı
- Transmiyokardiyal ya da perkütan lazer
- Anjiyogenez
- Geliştirilmiş dışardan kontrpulsasyon (EECP)
- Kalp nakli
- Metabolizmayı düzenleyen ilaçlar

Transkütan elektriksel uyarım ve omurilik uyarımı, birkaç merkezde tedaviye yanıtız angina tedavisinde kullanılan, semptomlar üzerinde pozitif etkileri ve olumlu bir yan etki profili olan, yerleşik yöntemlerdir.³⁰⁷⁻³⁰⁹ Bu tekniklerin, miyokard iskemisinde herhangi bir düzelleme sağlamadığı halde, olumlu bir analjezik etkisi söz konusudur. Öte yandan, yürüme bandında ortalama egzersiz süresinde anlamlı düzeyde artma da gözlemlenmiştir. Yayımlanan bildiri ve klinik çalışmalara kaydedilen hasta sayıları azdır ve bu tekniklerin uzun vadedeki etkileri bilinmemektedir.

EECP de araştırılmakta olan, ilgi çekici, farmakolojik olmayan bir tekniktir. Bu teknik, 4-7 hafta boyunca 35 saatlik aktif kontrpulsasyon döneminde kullanıldığında iyi tolere edilmektedir. Hastaların yaklaşık %75-80'inde angina semptomları düzelmiştir.

Birkaç çalışmada transmiyokardiyal lazerle revaskülarizasyon, tıbbi tedaviye karşılaştırılmıştır. Bir çalışmada (CCS Sınıf IV semptomları olan 275 hastayla yapılmıştır), transmiyokardiyal lazer uygulanan hastaların %76'sında bir yıllık izlemde bir ya da daha fazla işlevsel sınıf düzelleme saptanırken, sadece tıbbi tedavi uygulanan hastalarda bu oran %32'dir ($P < 0.001$).³¹⁰ İki grup arasında mortalitede önemli oranda fark belirlenmemiştir. Öte yandan, transmiyokardiyal revaskülarizasyona (ister cerrahi ister perkütan yoldan olsun) ilişkin daha ayrıntılı çalışmalar bu yararı doğrulamamıştır.^{311,312}

Yorumlar ve tavsiyeler

- (1) Koroner aterosklerozaya bağlı angina pektoris, sık görülen ve yeti kaybına yol açan bir hastalıktır. Uzun ömürle bağdaşmakla birlikte, ME ve/veya ölüme ilerleme riski daha yüksektir. Uygun tedaviye semptomlar genellikle kontrol altına alınabilir ve prognoz önemli ölçüde düzelir.
- (2) Kararlı anginadan kuşkulanan her hastada, tanının doğru olduğuna ve prognoz değerlendirmesine ilişkin hızlı ve doğru bir kardiyolojik araştırma yapılması gerekir. En azından, her hastada dikkatle öykü alınmalı ve fizik muayene, ayrıntılı bir risk faktörü değerlendirmesi ve istirahat elektrokardiyografisi yapılmalıdır.
- (3) Tanıyı doğrulamak ve ileri tedaviyi planlamak için, egzersiz EKG testi, stres ekokardiyografisi ya da miyokard perfüzyonu sintigrafisi kullanılan, invazif olmayan bir başlangıç değerlendirmesi en uygundur. Bu, hafif-orta şiddette semptomları olan hastalarda KKH olasılığı ve şiddetini değerlendirmeye etkili bir risk katmanlandırmasına olanak sağlar. Birçok hastada bunu koroner anjiyografi izleyebilirse de, daha önce işlevsel testler yapılmadan, başlangıçta invazif inceleme nadiren endikedir ve yalnızca yeni ortaya çıkan, şiddetli veya kontrol altına alınmamış semptomları olan hastalar için düşünülebilir.
- (4) Egzersiz EKG testi sonuçları, hemodinamik yanıt, erişilen işyükü ve bireyin klinik özellikleri, semptomlar ve ST segmenti yanıtına göre yorumlanmalıdır. Egzersiz EKG'si yapılamadığında ya da yorumlanamadığında veya tanı belirsiz kaldığında ya da işlevsel değerlendirme yetersiz olduğunda egzersiz testine ek olarak alternatif incelemeler yapılması gerekir.
- (5) Kararlı angina semptomlarının ilk değerlendirilmesindeki rolüne ek olarak, miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ve stres ekokardiyografisi, miyokard iskemiyin yaygınlığını ve yerleşimini göstermek için özellikle değerlidir.
- (6) Ekokardiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer invazif olmayan görüntüleme yöntemleri, ventriküler işlevi değerlendirmeye yardımcıdır.
- (7) Genç ve orta yaşlı kadınlarda göğüs ağrısının değerlendirilmesi özellikle zordur. Erkeklerde obstrüktif koroner arter hastalığının güvenilir bir göstergesi olan kronik kararlı angina klasik semptom kompleksi, genç kadınlarda bu kadar güvenilir değildir. Göğüs ağrısı olan kadınlarda koroner arter spazmi ve 'Sendrom X' prevalansının daha yüksek olması ve egzersiz testi 'yalancı pozitif' sonuçlarının sık görülmesi, bu

sorunu daha da karmaşıklştırmaktadır. Öte yandan, bu karmaşıklıklar, risk katmanlandırması amaçlı invazif olmayan test kullanımı ve ikincil korunma tedavilerin kullanımı başta olmak üzere, kadınlarda uygun araştırmaları ve tedaviyi önlememelidir.

- (8) Başlangıçta riskin değerlendirilmesinden sonra, gerekirse farmakolojik girişimlerin yanında yaşam tarzı değişiklikleri de yer almalıdır. Koroner arter hastalığı olan bütün hastalarda sıkı diyabet kontrolü, sigaranın bırakılmasına yönelik stratejilerle birlikte kilo kontrolü kuvvetle tavsiye edilmektedir ve kan basıncı kontrolü son derece önemlidir. Başarılı bir risk faktörü tedavisi, başlangıçtaki risk değerlendirmesinde değişiklik sağlayabilir.
- (9) Özgöl farmakolojik tedavi açasından, tolere edildiği taktirde akut semptomatik rahatlatma için kısa etkili nitratlar kullanılabilir. Kontrendikasyon yoksa ya da tolere edilebiliyorsa, kararlı angina hastalarında aspirin (75 mg/gün) ve statin tedavisi uygulanmalıdır. İlk seçenek olarak beta-bloker kullanılmalı ya da daha önce değinilmiş olduğu gibi, antianginal etkiler elde edilmesi için alternatif olarak bir kalsiyum kanal blokeri ya da uzun etkili nitrat da kullanılabilir ve gerekirse bu tedaviye eklemeler yapılabilir. Eşzamanlı ventrikül işlev bozukluğu, hipertansiyon ya da diyabet olan hastalarda ACE inhibityonu endikedir ve yüksek riske ilişkin başka özellikleri bulunan hastalarda da ACE inhibitörleri düşünülebilir. ME geçiren bütün hastalara ve sol V işlev bozukluğu bulunanlara, kontrendikasyon bulunmadıkça beta-blokerler tavsiye edilmelidir.
- (10) Antianginal ilaç tedavisi hastanın bireysel gereksinimlerine göre düzenlenmeli ve her hasta izlenmelidir. İkinci bir ilaç eklenmeden önce birincinin dozu en uygun düzeye getirilmelidir ve üç ilaçlı bir kombinasyon denenmeden önce ilaç kombinasyonlarının değiştirilmesi tavsiye edilmektedir.
- (11) İleri prognostik değerlendirme için koroner arteriyografi yapılmamışsa, semptomlar tıbbi tedaviyle tatmin edici şekilde kontrol altına alınamadığında, revaskülarizasyon düşünceyiyle koroner arteriyografi geğerleştirilmelidir.
- (12) PKG, kararlı angina pektoris için etkili bir tedavidir ve tıbbi tedavi ile tatmin edici şekilde kontrol altına alınamayan hastalar için, anatomik açıdan uygun lezyonlar bulunduğunda endikedir. Restenoz bir sorun oluşturmaya devam etmekle birlikte, stent teknolojisindeki ilerlemeler restenozu azaltmıştır. PKG'nin kararlı angina hastalarında tıbbi ya da cerrahi tedaviye göre ölüm riskini azalttığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır.
- (13) KABG kararlı angina semptomlarını rahatlatmada ileri derecede etkilidir ve özellikle sol V işlevi bozuksa, LM kök darlığı, proksimal solAD darlığı ve üç damar hastalığı olan özel hasta altgruplarında uzun vadeli izlemde ölüm riskini azaltmaktadır.
- (14) Kararlı angina tedavisinde en iyi uygulama ve olağan bakım arasında bazı boşluklar bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır. Özellikle, kararlı angina olan birçok hasta, tanıyı doğrulamak ve prognozu belirlemek için işlevsel testler yapılması amacıyla sevkedilmemektedir. Ayrıca statin ve aspirin reğeteleme oranlarında da değişkenlik söz konusudur. Angina hastalarında sunulan sağlık hizmetinde çok büyük değişkenlik olması, tedavinin birkaç bileşenin denetlenmesi için gerekçe oluşturmaktadır. Bazı ülkelerde pratikte olduğu gibi, PKG ve cer-

rahi girişim sonlanımlarının yerel, bölgesel ya da ulusal kayıtlarının oluşturulması ve bunun sürdürülmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; **18**:394–413.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gommer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; **10**:S1–S10.
3. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; **29**: 154–163.
4. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993; **88**:2548–2555.
5. Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; **340**: 1421–1425.
6. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; **17**:104–112.
7. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). *Eur Heart J* 1996; **17**:76–81.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. 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.
9. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. 7 year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**:1161–1170.
10. Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). *Eur Heart J* 1989; **10**:292–303.
11. Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; **1**:574–575.
12. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; **54**:522–523.
13. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989; **64**:651–654.
14. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**:333–341.
15. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002; **106**:43–49.
16. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; **110**:1245–1250.
17. Girmán CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; **93**:136–141.

18. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1638–1643.
19. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomol Pharmacother* 2004;**58**:614–618.
20. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;**349**:462–466.
21. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;**252**:283–294.
22. Pearson AT. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;**105**:886–892.
23. Bogaty PBJ, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischaemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;**165**:221–226.
24. Kragelund CGB, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *NEJM* 2005;**352**:666–675.
25. Andreotti F, Becker FC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005;**111**:1855–1863.
26. 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.
27. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;**83**:660–666.
28. Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991;**6**:536–546.
29. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;**356**:1592–1597.
30. Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, Bourassa MG. Non-invasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984;**4**:8–16.
31. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;**300**:1350–1358.
32. Lauer SM. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin* 2001;**19**:401–414.
33. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, Smith DR, Stoker JB, Whitaker W, Mary DA, Linden RJ. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982;**48**:311–320.
34. Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;**39**:457–481.
35. Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand Suppl* 1981;**644**:43–45.
36. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993;**14**:969–988.
37. Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, D'Hooge J, Di Salvo G, Pierre-Justin G, Claus P, Rademakers F, Herregods MC, Fraser AG, Pierard LA, Bijnens B, Sutherland GR. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with different forms of stress testing? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;**16**:299–308.
38. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD, Lewis RP, Pearlman AS, Philbrick JT, Shah PM, Williams RG, Ritchie JL, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Gibbons RJ, O'Rourke RA, Ryan TJ. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:862–879.
39. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;**9**:411–426.
40. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin 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.
41. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poltermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;**24**:789–800.
42. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, Kuecherer H. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004;**94**:1225–1231.
43. Madler CF, Payne N, Wilkeshoff U, Cohen A, Derumeaux GA, Pierard LA, Engvall J, Brodin LA, Sutherland GR, Fraser AG. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003;**24**:1584–1594.
44. Marwick TH, Case C, Leano R, Short L, Baglin T, Cain P, Garrahy P. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 2004;**93**:142–146.
45. 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.
46. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddell AC. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004;**31**:261–291.
47. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, Tra- vin MI, Borges-Neto S, Berman DS, Miller DD. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999;**106**:172–178.
48. Shaw LJ, Hachamovitch R, Redberg RF. Current evidence on diagnostic testing in women with suspected coronary artery disease: choosing the appropriate test. *Cardiol Rev* 2000;**8**:65–74.
49. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Valkema R, Geleijnse ML, Kasprzak JD, Liqui-Lung AF, Cornel JH, Roelandt JR. Dobutamine-atropine stress myocardial perfusion SPECT imaging in the diagnosis of graft stenosis after coronary artery bypass grafting. *J Nucl Cardiol* 1998;**5**:491–497.
50. Shapira I, Heller I, Kornizky Y, Topilsky M, Isakov A. The value of stress thallium-201 single photon emission CT imaging as a predictor of outcome and long-term prognosis after CABG. *J Med* 2001; **32**:271–282.
51. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; **25**:815–836.
52. Nagel EL, Bocksch HB, Klein W, Vogel C, Frantz U, Ellmer E, Dreyse A, Fleck S. 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.
53. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;**25**:1940–1965.
54. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993;**106**:54–56.
55. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;**104**:128–130.
56. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the gene-

- ral cardiologist needs to know. *Heart* 2005;**91**:681–695.
57. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;**16**:1334–1342.
 58. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallen EF, Tomlinson CW, Gent M. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;**334**:65–70.
 59. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;**108**:1263–1277.
 60. Mulcahy D, Knight C, Patel D, Curzen N, Cunningham D, Wright C, Clarke D, Purcell H, Sutton G, Fox K. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995;**16**:317–324.
 61. 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.
 62. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:326–340.
 63. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002;**23**:1562–1565.
 64. de Feyter PJ, Nieman K. Noninvasive multi-slice computed tomography coronary angiography: an emerging clinical modality. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1238–1240.
 65. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs HJ, Aschoff AJ. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;**293**:2471–2478.
 66. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:552–557.
 67. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;**26**:1482–1487.
 68. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;**336**:1629–1633.
 69. Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Bootsma M, van Erven L, van der Wall EE, Schalij MJ. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. *Am J Cardiol* 2003;**91**:785–789.
 70. 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.
 71. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;**24**:1601–1610.
 72. 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.
 73. Hense WH. Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 2003;**327**:1238–1239.
 74. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:2058–2068.
 75. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;**355**:253–259.
 76. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;**359**:1269–1275.
 77. 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.
 78. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;**60**:1259–1269.
 79. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;**59**:421–430.
 80. 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.
 81. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984;**54**:988–993.
 82. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, Muhlbauer 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.
 83. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991;**122**:1423–1431.
 84. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;**325**:849–853.
 85. Dagenais GR, Rouleau JR, Christen A, Fabia J. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation* 1982;**65**:452–456.
 86. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y, Behar VS, Wallace AG, McCants CB, Rosati RA. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischaemic heart disease. *Circulation* 1978;**57**:64–70.
 87. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, Kawaguchi T, Lehmann K, Ribisl PM, Thomas R *et al*. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;**118**:689–695.
 88. 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.
 89. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D, Atwood JE. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from 6000 consecutive referred male patients. *Chest* 2001;**120**: 1003–1013.
 90. 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.
 91. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, Reijts AE, Roelandt JR, Fioretti PM. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997;**96**:137–147.
 92. 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.
 93. 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.
 94. Brown AK. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;**83**: 363–381.
 95. 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 III. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;**66**:562–568.
 96. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;**90**:2645–2657.
 97. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;**350**:829–833.
 98. 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**:1422-1429.
99. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;**20**:447-455.
100. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;**24**:532-540.
101. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;**20**:1307-1314.
102. The European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;**21**:1011-1053.
103. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;**2**:1173-1180.
104. 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.
105. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery study. *Circulation* 1982;**66**:III16-III23.
106. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; **32**: 375-376.
107. Cosin-Sales JC, Pizzi S, Brown JC, Kaski. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1468-1474.
108. Cannon RO III, Epstein SE. 'Microvascular angina' as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;**61**:1338-1343.
109. Luscher FT. The endothelium and cardiovascular disease—a complex relation. *N Engl J Med* 1994;**330**:1081-1083.
110. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Mishiro Y, Abe M, Onose Y, Iuchi A, Ito S. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;**11**:1106-1112.
111. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005;**28**:191-202.
112. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;**20**:1431-1437.
113. Preik M, Kelm M, Strauer BE. Management of the hypertensive patient with coronary insufficiency but without atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2003;**18**:255-259.
114. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:807-814.
115. Atienza F, Velasco JA, Brown S, Ridocci F, Kaski JC. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. *Clin Cardiol* 1999; **22**:283-290.
116. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;**293**:477-484.
117. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, Doyle M, Olson MB, Pepine CJ, den Hollander J, Sharaf B, Rogers WJ, Mankad S, Forder JR, Kelsey SF, Pohost GM. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;**109**:2993-2999.
118. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;**109**:2518-2523.
119. 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.
120. MacAlpin NR. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993;**125**:1011-1017.
121. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996; **17**:1015-1021.
122. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 2003; **67**:1029-1035.
123. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Imai S, Aizawa Y. Correlation between arteriographic and electrophysiologic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coronary Artery Dis* 1997;**8**:525-535.
124. Koh KK, Moon TH, Song JH, Park GS, Lee KH, Cho SK, Kim SS. Comparison of clinical and laboratory findings between patients with diffuse threevessel coronary artery spasm and other types of coronary artery spasm. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;**37**:132-139.
125. 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. *Coronary Artery Dis* 2002;**13**:231-236.
126. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, Suzuki S, Kawamura K. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivesel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24 h 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:38-44.
127. Sueda S, Saeki H, Otani T, Ochi N, Kukita H, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T. Investigation of the most effective provocation test for patients with coronary spastic angina: usefulness of accelerated exercise following hyperventilation. *Jpn Circ J* 1999;**63**:85-90.
128. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986;**74**:955-963.
129. 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.
130. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004;**55**:403-411.
131. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992;**267**:70-76.
132. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: confounding or causality? *Eur Heart J* 1997;**18**:23-25.
133. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSIPrevenzione trial. *Lancet* 1999;**354**:447-455.
134. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;**23**:e20-e30.
135. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;**109**: 2705-2711.
136. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diab Care* 2003;**26**(Suppl. 1):s33-s50.
137. Inzucchi SE, Amatrudda JM. Lipid management in patients with diabetes: translating guidelines into action. *Diab Care* 2003;**26**:1309-1311.
138. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;**348**:383-393.
139. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive

- Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1279–1289.
140. Fox KM, Thadani U, Ma PT, Nash SD, Keating Z, Czorniak MA, Gillies H, Keltai M. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003;**24**:2206–2212.
 141. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**(Suppl. 3):2345–2645.
 142. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**: 71–86.
 143. Sudlow C, Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies (Abstract). *Stroke* 2000;**31**:2869.
 144. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81–106.
 145. Fitzgerald AG. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:1709–1711.
 146. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanasa A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;**352**:1092–1102.
 147. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;**364**:2021–2029.
 148. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005;**111**:1713–1716.
 149. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol* 1984;**33**:155–159.
 150. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329–1339.
 151. Chan KF. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;**30**:937–952.
 152. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel vs. aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;**352**:238–244.
 153. McKee SA, Sane DC, Deliangyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002;**88**:711–715.
 154. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost* 2003;**1**:1710–1713.
 155. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;**109**:3064–3067.
 156. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:720–732.
 157. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;**344**:1383–1389.
 158. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000;**102**:1893–1900.
 159. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;**339**:1349–1357.
 160. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:1623–1630.
 161. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7–22.
 162. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005–2016.
 163. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:685–696.
 164. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:1149–1158.
 165. 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.
 166. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267–1278.
 167. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:1425–1435.
 168. Wierzbicki SA. Ezetimibe: a new addition to lipid-lowering therapy. *Int J Clin Pract* 2003;**57**:653–655.
 169. Brousseau ME, Schaefer E, Wolfe ML, Blodon LT, Digenio AG, Clark RW, Manuscu JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004;**350**:1491–1494.
 170. 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 Engl J Med* 2000;**342**:145–153.
 171. Fox MK. 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.
 172. Faggitto A, Paoletti R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999;**34**:987–996.
 173. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;**90**:2056–2069.
 174. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;**280**:605–613.
 175. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;**288**:49–57.
 176. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:321–333.
 177. 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.
 178. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh

- BW, Wenger NK, Williams CL. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;**109**:672–693.
179. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;**291**:47–53.
180. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;**260**:2088–2093.
181. Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, Hobbs FD. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;**44**:243–250.
182. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, Miller E, Marks RG, Thadani U. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;**90**:762–768.
183. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999;**353**:2001–2007.
184. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9–13.
185. 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.
186. The Danish Verapamil Infarction Trial II–DAVIT II Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;**66**:779–785.
187. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;**319**:385–392.
188. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;**92**:1326–1331.
189. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, Whiting GW, Caubet JF, Cory D, Luo D, Ross SD, Chalmers TC. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. *Hypertension* 1999;**33**:24–31.
190. 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, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, 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.
191. 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 CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2217–2225.
192. Kerins DM. *Drugs used for the treatment of myocardial ischaemia*. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. McGraw-Hill; 2001.
193. Savonitto S, Ardissino D. Selection of drug therapy in stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;**12**:197–210.
194. Thadani U. Treatment of stable angina. *Curr Opin Cardiol* 1999;**14**:349–358.
195. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;**288**:351–357.
196. Hjemdahl P, Wiklund IK. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? *J Hypertens* 1992;**10**:1437–1446.
197. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R *et al*. Treatment of mild hypertension study: Final results: Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993;**270**:713–724.
198. 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. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:159–168.
199. Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997;**18**(Suppl. A):A36–A50.
200. Karlson BW, Emanuelsson H, Herlitz J, Nilsson JE, Olsson G. Evaluation of the antianginal effect of nifedipine: influence of formulation dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;**40**:501–506.
201. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991;**84**:2598–2600.
202. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:1460–1467.
203. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;**335**:1107–1114.
204. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T, Schjelderup-Mathiesen PM, Marraccini P, Merlini PA, Wahlqvist I *et al*. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:1516–1521.
205. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Bjorkander I, Eriksson SV, Brodin U, Rehnqvist N. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APStIS). *Eur Heart J* 2000;**21**:901–910.
206. Arnim Tv. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: total ischaemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:231–238.
207. 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.
208. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;**281**:1927–1936.
209. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000;**60**:955–974.
210. Nicorandil for angina—an update. *Drug Ther Bull* 2003;**41**:86–88.
211. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;**107**:817–823.
212. Tardif JC, Ford I, Tendera M, 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.
213. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Dis* 2003;**14**:171–179.
214. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, Fitileva TB. Trimetazidine in Angina Combination Therapy—the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;**12**:35–42.
215. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA. Anti-ischaemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1375–1382.
216. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**:309–316.
217. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey JP, Geczy J. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005;**98**:79–89.
218. Tolins M, Weir EK, Chesler E, Pierpont GL. 'Maximal' drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984;**3**:1051–1057.
219. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. *Int J Clin Pract* 2000;**54**:351.

220. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001;**22**:283–293.
221. Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; **82**:1352–1356.
222. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989;**64**:264–269.
223. Kaski, C J. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004;**109**:568–572.
224. Sitges M, Heras M, Roig E, Duran M, Masotti M, Zurbano MJ, Roque M, Sanz G. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelial function in post-menopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. *Eur Heart J* 2001;**22**:2116–2124.
225. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, Lindsay DC, Sarrel PM, Collins P, Poole-Wilson PA. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:1500–1505.
226. Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, Chalvidan T, Bonnefoy E, Kirkorian G, Isazaz K, Denis B, Touboul P. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:57–61.
227. Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, Guthaner DF, Harrison DC. Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1979;**43**:1073–1079.
228. Lablanche JM, Bauters C, McFadden EP, Quandalle P, Bertrand ME. Potassium channel activators in vasospastic angina. *Eur Heart J* 1993;**14**(Suppl. B):22–24.
229. Waters DD, Bouchard A, Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983;**2**:195–199.
230. 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.
231. 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.
232. Jones RH, Kesler K, Phillips HR III, 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**:1013–1025.
233. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984;**310**:750–758.
234. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to 8 year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1293–1304.
235. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; **331**:1037–1043.
236. Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Baldi J, Navia J, Delacasa A, Vogel D, Oliveri R, Fernandez Pereira C, Bernardi V, O'Neill W, Palacios IF. Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study. *Heart* 2003;**89**:184–188.
237. Goy JJ, Eeckhout E, Moret C, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC, Hurni M, Stumpe F, Ruchat P, von Segesser L, Urban P, Kappenberg L. 5 year outcome in patients with isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis treated by angioplasty or left internal mammary artery grafting. A prospective trial. *Circulation* 1999;**99**:3255–3259.
238. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Ann Thorac Surg* 2004;**77**:1235–1239; discussion 1239–1240.
239. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts—effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;**334**:216–219.
240. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ, Borst C, Buskens E, Grobbee DE, Robles De Medina EO, de Jaegere PP. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001;**104**:1761–1766.
241. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002;**359**:1194–1199.
242. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004;**350**:21–28.
243. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:2215–2239.
244. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;**321**:73–77.
245. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;**326**:10–16.
246. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:1505–1511.
247. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;**350**:461–468.
248. 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.
249. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;**138**: 777–786.
250. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004;**147**:815–822.
251. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;**346**:1773–1780.
252. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:804–847.
253. 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 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;**95**:2037–2043.
254. Pfisterer ME, Kiowski W, Brunner H, Burckhardt D, Burkart F. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 1993;**87**:309–311.
255. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:1600–1605.
256. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:965–970.

257. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, Garachemani A, Hurni M, Carrel T, Gaspardone A, Burnand B, Meier B, Versaci F, Tomai F, Bertel O, Pieper M, de Benedictis M, Eeckhout E. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting versus Internal Mammary Artery. *Mayo Clin Proc* 2000;**75**:1116–1123.
258. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB III, Hamm CW, Puel J, Hueb W, Goy JJ, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;**346**:1184–1189.
259. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;**335**: 217–225.
260. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; **344**:1117–1124.
261. Joyce D, Loebe M, Noon GP, McRee S, Southard R, Thompson L, Skrabal C, Youker K, Torre-Amione G. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischaemic heart failure: the STICH trial. *Curr Opin Cardiol* 2003;**18**:454–457.
262. Cleland JG, Freemantle N, Ball SG, Bonser RS, Camici P, Chattopadhyay S, Dutka D, Eastaugh J, Hampton J, Large S, Norell MS, Pennell DJ, Pepper J, Sanda S, Senior R, Smith D. The heart failure revascularisation trial (HEART): rationale, design and methodology. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:295–303.
263. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Mintz GS, Park SW. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:351–356.
264. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005;**293**:1501–1508.
265. Brooks RC, Detre KM. Clinical trials of revascularization therapy in diabetics. *Curr Opin Cardiol* 2000;**15**:287–292.
266. The BARI Investigators. 7 year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1122–1129.
267. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;**334**:1311–1315.
268. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;**111**:383–390.
269. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. *Acta Med Scand* 1985;**218**:19–26.
270. Smith WC, Kenicer MB, Tunstall-Pedoe H, Clark EC, Crombie IK. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1990;**64**:295–298.
271. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, Fried LP, Borhani NO, Tracy RP, Gardin JM, O'Leary DH. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;**137**:311–317.
272. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. *Am Heart J* 2000;**139**:371–377. 273. Campbell MJ, Elwood PC, Abbas S, Waters WE. Chest pain in women: a study of prevalence and mortality follow up in south Wales. *J Epidemiol Community Health* 1984;**38**:17–20.
274. Shaper AG, Cook DG, Walker M, Macfarlane PW. Prevalence of ischaemic heart disease in middle aged British men. *Br Heart J* 1984;**51**:595–605.
275. Philpott S, Boynton PM, Feder G, Hemingway H. Gender differences in descriptions of angina symptoms and health problems immediately prior to angiography: the ACRE study. Appropriateness of Coronary Revascularisation study. *Soc Sci Med* 2001;**52**:1565–1575.
276. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, Kennedy JW, Fisher L, Judkins MP, Mock MB, Killip T. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981;**64**:360–367.
277. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1531–1540.
278. Villareal RP, Wilansky WJ. *Noninvasive diagnostic testing*. In: Wilansky WJ (ed.), *Heart Disease in Women*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. 149–157.
279. Osbakken MD, Okada RD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM. Comparison of exercise perfusion and ventricular function imaging: an analysis of factors affecting the diagnostic accuracy of each technique. *J Am Coll Cardiol* 1984;**3**:272–283.
280. Dodi C, Cortigiani L, Masini M, Olivetto I, Azzarelli A, Nannini E. The incremental prognostic value of pharmacological stress echo over exercise electrocardiography in women with chest pain of unknown origin. *Eur Heart J* 2001;**22**:145–152.
281. Cortigiani L, Dodi C, Paolini EA, Bernardi D, Bruno G, Nannini E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1975–1981.
282. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, Robert A, De Coster P, Brasseur LA, Beckers C, Detry JM. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985;**71**:535–542.
283. Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994;**309**:563–566.
284. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995;**91**:1861–1871.
285. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;**134**:173–181.
286. Roeters van Lennep JE, Zwiderman AH, Roeters van Lennep HW, Westerveld HE, Plokker HW, Voors AA, Brusckhe AV, van der Wall EE. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *Eur Heart J* 2000;**21**:911–918.
287. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Gender differences in the presentation and management of stable angina from the Euro Heart Survey. *Circulation* 2006;**113**:490–498.
288. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;**342**:1040–1042.
289. Turner RC, Millins H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;**316**:823–828.
290. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diab Care* 1998;**21**:1167–1172.
291. Young LH, Jose P, Chyun D. Diagnosis of CAD in patients with diabetes: who to evaluate. *Curr Diab Rep* 2003;**3**:19–27.
292. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J* Published online ahead of print August 8, 2005; doi:10.1093/eurheartj/ ehi441.
293. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2005;**28**: 1643–1648.
294. The American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE System of intensive diabetes self-management–2002 update. *Endocr Pract Suppl*; 8(suppl.):40–82.
295. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837–853.
296. Blendea MC, McFarlane SI, Isenovic ER, Gick G, Sowers JR. Heart disease in diabetic patients. *Curr Diab Rep* 2003;**3**:223–229.
297. Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A. Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age: a longitudinal study with special reference to sex differences and mortality. *Age Ageing* 1990;**19**:297–303.
298. Kurita A, Takase B, Uehata A, Maruyama T, Nishioka T, Sugahara H, Mizuno K, Isojima K, Satomura K. Painless myocardial ischemia in elderly patients compared with middle-aged patients and its relation to treadmill testing and coronary hemodynamics. *Clin Cardiol* 1991; **14**:886–890.

299. LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, Wallace RB, Ostfeld AM, Hennekens CH. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation* 1990;**81**:437–446.
300. Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation* 1969;**39**:759–774.
301. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1393–1399.
302. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989;**321**:303–309.
303. Gundersen T, Abrahamsen AM, Kjekshus J, Ronnevik PK. Timolol-related reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65–75 years surviving acute myocardial infarction. Prepared for the Norwegian Multicentre Study Group. *Circulation* 1982;**66**: 1179–1184.
304. Metzger JP, Tabone X, Georges JL, Gueniche C, Detienne JP, Le Feuvre C, Vacheron A. Coronary angioplasty in patients 75 years and older; comparison with coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1994;**15**: 213–217.
305. Bonnier H, de Vries C, Michels R, el Gamal M. Initial and long-term results of coronary angioplasty and coronary bypass surgery in patients of 75 or older. *Br Heart J* 1993;**70**:122–125.
306. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Luscher T, Pasic M, Thelle D. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002;**23**:355–370.
307. Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Lerman A. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc* 2004;**79**:1284–1292.
308. Faircloth ME, Redwood SR, Marber MS. Strategies for refractory angina—electric not eclectic? *Int J Clin Pract* 2004;**58**:650–652.
309. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:923–934.
310. Allen KB, Dowling RD, Angell WW, Gangahar DM, Fudge TL, Richenbacher W, Selinger SL, Petracek MR, Murphy D. Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg* 2004;**77**:1228–1234.
311. Schneider J, Diegeler A, Krakor R, Walther T, Kluge R, Mohr FW. Transmyocardial laser revascularization with the holmium:YAG laser: loss of symptomatic improvement after 2 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;**19**:164–169.
312. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, Buxton M, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**:519–524.