

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР «ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА» НАМН УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ
ІМЕНІ М.М. АМОСОВА НАМН УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

**СТАБІЛЬНА ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2021

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	4
Список скорочень	6
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	9
Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes	10
1. ПЕРЕДМОВА	10
ШКАЛА РІВНІВ ДОВЕДЕНОСТІ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ	11
2. ВСТУП.....	12
3. Пацієнти зі стенокардією та/або задишкою, а також підозрою на ішемічну хворобу серця	22
3.1. Базова оцінка, діагностика та оцінка ризиків.....	22
3.1.1. Крок 1. Симптоми та ОЗНАКИ.....	24
3.1.2. Крок 2. Супутні захворювання та інші причини подібних симптомів	27
3.1.3 Крок 3. Базове обстеження	28
3.1.4. Крок 4. Оцінка передтестової ймовірності та клінічної вірогідності ішемічної хвороби серця	33
3.1.5. Крок 5. Вибір відповідних обстежень	37
3.1.6. Крок 6. Оцінка ризику ускладнень	44
3.2. Контроль способу життя.....	47
3.2.1. Загальні принципи ведення хворих з ІХС	47
3.2.2. Зміна способу життя та контроль факторів ризику	48
3.3. Фармакотерапія.....	55
3.3.1. Протиішемічні препарати.....	55
3.3.2. Профілактика КВ ускладнень	64
3.3.3. Статини та інші гіполіпідемічні препарати	73
3.3.4. Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи	74
3.3.5 Замісна гормональна терапія.....	76
3.4. Реваскуляризація	76
4. Пацієнти з первинною серцевою недостатністю чи зниженою функцією лівого шлуночка	78
5. Пацієнти з тривалими хронічними коронарними синдромами	81
6. Стенокардія без обструкції епікардіальних коронарних артерій	86
6.1. Мікросудинна стенокардія	86
6.1.1. Стратифікація ризику	87
6.1.2. Діагностика	87
6.1.3. Лікування	88
6.2. Вазоспастична стенокардія	89
6.2.1. Діагностика	89
6.2.2. Лікування	90
7. Скринінг ішемічної хвороби серця у разі безсимптомного перебігу.....	91

8. Хронічні коронарні синдроми за особливих обставин	93
8.1. Супутні серцево-судинні захворювання	93
8.1.1. Артеріальна гіпертензія	93
8.1.2. Клапанні вади серця (включно з елективною транскатетерною імплантацією аортального клапана)	94
8.1.3. Після трансплантації серця	95
8.2. Інші супутні захворювання, окрім серцево-судинних	96
8.2.1. Рак	96
8.2.2. Цукровий діабет	96
8.2.3. Хронічна хвороба нирок (ХХН)	98
8.2.4. Пацієнти літнього віку	99
8.3. Стать	100
8.4. Пацієнти з рефрактерною стенокардією	101
9. Ключові тези	104
10. Недоліки доказової бази	105
11. Алгоритм дій, що надається Рекомендаціями	107
12. Додаткові дані	117
13. Літературні джерела	118

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Соколов Максим Юрійович	керівник відділу інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України, заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою)
Воронков Леонід Георгійович	завідувач відділу серцевої недостатності державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою)
Голікова Ілона Петрівна	старший науковий співробітник відділу атеросклерозу та хронічної ІХС державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою)
Голтвян Ольга Миколаївна	лікар-кардіолог державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Демянчук Віталій Богданович	заступник генерального директора з кардіохірургії державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України»
Жарінов Олег Йосипович	завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (за згодою)
Клименко Ліліана Вікторівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторнополіклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук (за згодою)
Лисенко Ганна Федорівна	старший науковий співробітник відділу атеросклерозу та хронічної ІХС державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою)
Лутай Михайло Ілларіонович	заступник директора, завідувач відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою)
Малишевська Юлія Євгеніївна	заступник директора Департаменту оцінки медичних технологій державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Мельник Євгенія Олександрівна	заступник начальника відділу взаємодії із зовнішніми експертами управління фінансових гарантій медичного обслуговування Департаменту замовлення медичних послуг та лікарських засобів Національної служби здоров'я України (за згодою)
Мітченко Олена Іванівна	завідувач відділу дисліпідемій державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою)
Полівенок Ігор Вікторович	завідувач відділення інтервенційної кардіології державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т.Зайцева Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Романенко Ірина Миколаївна	начальник відділу оцінки клінічної ефективності лікарських засобів Департаменту оцінки медичних технологій державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Руденко Костянтин Володимирович	заступник директора, керівник відділу хірургічного лікування серцевої недостатності та механічної підтримки серця і легень державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Сорохтей Лілія Василівна	завідувач відділення інтервенційної кардіології комунального некомерційного підприємства «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» (за згодою)
Методологічний супровід та інформаційне забезпечення	
Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Коваль О.А.	професор кафедри внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету, д.м.н.
Целуйко В.Й.	завідувача кафедрою кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського Національного університету імені В.Н. Каразіна

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

Список скорочень

NT-proBNP	N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
АПФ	Ангіотензинперетворювальний фермент
АВК	Антагоніст вітаміну К
MRA	Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів
АТТ	Антитромбоцитарна терапія
АКШ	Аорто-коронарне шунтування
АТ	Артеріальний тиск
АСК	Ацетилсаліцилова кислота/аспірин
PROMISE	Багатоцентрове, проспективне, візуалізаційне дослідження для оцінки болю у грудях
ББ	Бета блокатори
БЛНПГ	Блокада лівої ніжки пучка Гіса
БКК	Блокатори кальцієвих каналів
БРА	Блокатори рецепторів ангіотензину
ІОНА	Вплив нікорандилу на стенокардію
HbA1c	Глікований гемоглобін
LM	Головний стовбур (лівої коронарної артерії)
ГКС	Гострий коронарний синдром
b.i.d.	двічі на добу
ДГП	Дигідропіридин
ДІ	Довірчий інтервал
SCOT-HEART	Дослідження «Шотландська комп'ютерна томографія СЕРЦЯ»
GOSPEL	Дослідження глобальних вторинних профілактичних стратегій для обмеження частоти повторення ускладнень після інфаркту міокарда
COURAGE	Дослідження для оцінки клінічних наслідків при реваскуляризації та лише фармакотерапії
SIGNIFY	Дослідження для оцінки переваг інгібітору Іf-каналів івабрадину стосовно частоти захворюваності/смертності серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця
GEMINI-ГКС	Дослідження для порівняння безпеки ривароксабану проти ацетилсаліцилової кислоти у комбінації з клопідогрелем чи тикагрелором у учасників з гострим коронарним синдромом
ACTION	Дослідження наслідків лікування гастроінтестинальною терапевтичною системою Ніфедипін у пацієнтів з ішемічною хворобою серця
CASS	Дослідження оперативного втручання на коронарних артеріях
BARI-2D	Дослідження реваскуляризації шляхом шунтування у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

COMPASS	Дослідження серцево-судинних наслідків у людей, які використовують антикоагулянти у схемах лікування
FAME 2	Друге дослідження резерву фракційного кровотоку проти ангіографії при оцінці декількох судин
ЕКГ	Електрокардіограма
RIVER-PCI	Застосування ранолазину у пацієнтів з неповною реваскуляризацією після черезшкірного коронарного втручання
ЗПА	Захворювання периферичних артерій
REACH	Зменшення частоти атеротромбозу для тривалої життєздатності
ІКАГ	Інвазивна коронарографія
BEAUTIFUL	Інгібітор I _f каналів івабрадин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та дисфункцією лівого шлуночка
ІМТ	Індекс маси тіла
ІМР	Індекс мікроциркуляторної резистентності
ІМ	Інфаркт міокарда
ІХС	Ішемічна хвороба серця
КПІ	Кісточково-плечовий індекс
CAPRIE	Клопідогрель проти АСК у пацієнтів з ризиком ішемічних ускладнень
КТ_КАГ	Комп'ютерна томографічна ангіографія
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛШ	Лівий шлуночок
МРТ	Магнітно-резонансна томографія серця
iwFR	Миттєвий градієнт тиску в області стенозу у безхвильовий період (миттєвий резерв кровотоку)
ORBITA	Об'єктивне рандомізоване сліпе дослідження з оптимальною ангіопластикою у пацієнтів зі стабільною стенокардією
o.d.	один раз на добу
ОФЕКТ	Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія
LAD	Передня нисхідна гілка (артерія) лівої вінцевої артерії
ПТЙ	Передтестова ймовірність
ОАС	Пероральний антикоагулянт
NOAC	Пероральні антикоагулянти, не антагоністи вітаміну К
ПАТТ	Подвійна антитромбоцитарна терапія
ПЕТ	Позитронно-емісійна томографія
PCSK9	Пропртеїн конвертаза 9-го субтилізін-кексинового типу
PEGASUS-TIMI	Профілактика серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з попереднім серцевим нападом з використанням тикагрелору порівняно з плацебо на фоні застосування АСК–тромболізису при інфаркті міокарда
РКД	Рандомізоване клінічне дослідження

РКК	Резерв коронарного кровотоку
РАС	Ренін-ангіотензинова система
рШКФ	Розрахована швидкість клубочкової фільтрації
СН	Серцева недостатність
СНА ₂ DS ₂ - VAsc	Серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років [подвоюється], цукровий діабет, інсульт [подвоюється] – захворювання судин, вік 65–74 роки та стать [жіноча]
СРТ	Серцева ресинхронізуюча терапія
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
SCORE	Системна оцінка коронарного ризику
DES	Стент(-и) з лікувальним покриттям
ІМТ	Товщина комплексу інтима/медіа
b.p.m.	удари за хвилину
ФП	Фібриляція передсердь
ФРК	Фракційний резерв кровотоку
ФРККТ	Фракційний резерв кровотоку на основі комп'ютерної томографії
ФВЛШ	Фракція викиду лівого шлуночка
ХС ЛПНЩ	Холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХС ЛПВЩ	Холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХХН	Хронічна хвороба нирок
ХКС	Хронічний коронарний синдром(-и)
ПКВ	Перкутанне коронарне втручання
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана Клінічна настанова створена з метою вдосконалення діагностики, профілактики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) і призначена для впровадження у щоденну практику широкого кола лікарів. Матеріали представлені в документі базуються на актуальних принципах доказової медицини і враховують рекомендації «Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes, European Society of Cardiology, 2019» та опубліковані дані клінічних і наукових досліджень (2020). Вітчизняні експерти провели всебічний огляд зазначених документів, оцінку стратегії ведення хворих із вказаною патологією, визначення співвідношення користі та ризику рекомендованих заходів, а також можливості їх запровадження в умовах вітчизняної медицини, що відображено у Коментарях робочої групи у тексті Клінічної настанови.

Запропонований покроковий діагностичний алгоритм передбачає активне використання сучасних методів, наприклад, КТ-коронароангіографії та візуалізаційних функціональних методик (МРТ, ОФЕКТ, ПЕТ), які розширюють можливості точного визначення обструктивного ураження коронарних артерій серця, наявності особливих форм ІХС, стратифікації ризиків кардіо-васкулярних ускладнень тощо. Рекомендовані терапевтичні заходи мають доведену ефективність, визначену за класом та рівнем доказовості (табл. 1, 2), їх застосування передбачає покращення якості життя та прогнозу хворих, індивідуалізований підхід у кожному конкретному випадку.

Дана Клінічна настанова продовжує добру традицію впровадження у вітчизняну кардіологію методичних документів, які базуються на досвіді світової клінічної практики і відповідають міжнародним вимогам. Зокрема, у 2016 МОЗ України затвердив Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги за темою «Стабільна ішемічна хвороба серця». Для його розробки використали 5 найактуальніших світових документів (Рекомендації ESC-2013, Рекомендації ACCF / AHA / FCH / AAATS / PCNA / STS 2012 рекомендації NICE 2011, і АНА 2013). Асоціація кардіологів України регулярно оновлює і перевидає (востаннє 2020) збірку «Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування» за редакцією акад. Коваленка В.М., проф. Лутая М.І., проф. Сіренко Ю.Н. та проф. Сичова О.С. Монографія містить приклади формулювання діагнозів за МКХ-10, протоколи діагностики та лікування основних кардіо-васкулярних захворювань, включаючи стабільну ІХС, послідовність ведення хворих від первинної до високоспеціалізованої медичної допомоги. Українська асоціація кардіологів (зокрема, робоча група «Атеросклероз та хронічна ІХС») є учасником ряду міжнародних/ ESC наукових та реєстрових досліджень. Зазначені матеріали, розробки і результати досліджень є важливими для оцінки реального стану щодо діагностики та лікування українських пацієнтів з ІХС, використання відповідних ресурсів та дотримання керівних принципів ESC.

У 2021 році в Україні виникла потреба оновити національні рекомендації щодо стабільної ІХС. Дана Клінічна настанова разом з іншими національними документами покликана підвищити якісний рівень медичної допомоги, оптимізувати та модернізувати діагностичні підходи, забезпечити активне застосування сучасних терапевтичних стратегій, здатних покращити клінічний стан і прогноз більшості пацієнтів зі стабільною ІХС. Дуже важливим є зворотній зв'язок з медичною спільнотою України щодо рівнів впровадження та виконання чинних рекомендацій.

Дана Клінічна настанова призначена для професійних потреб кардіологів, сімейних лікарів, фахівців суміжних спеціальностей, викладачів медичних ВУЗів та закладів післядипломної освіти, науковців.

Експерти робочої групи з атеросклерозу та хронічної ІХС, а також фахівці суміжних спеціальностей, задіяні у розробці даної Клінічної настанови, надали відповідні декларації щодо відносин, які можуть сприйматися як потенційні джерела конфлікту інтересів.

Медичним працівникам рекомендується враховувати керівні принципи даної Клінічної настанови для пацієнтів зі стабільною ІХС щодо вибору і реалізації профілактичних, діагностичних та терапевтичних стратегій. Однак, це не скасовує індивідуальної відповідальності лікарів за прийняття рішень, які стосуються здоров'я конкретного пацієнта.

Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

1. ПЕРЕДМОВА

У Рекомендаціях підсумовуються та оцінюються наявні докази, щоб допомогти медичним працівникам застосовувати найкращі стратегії ведення для кожного окремого пацієнта з зазначеним станом. Рекомендації та інструкції у них мають сприяти прийняттю рішень медичних працівників у їхній повсякденній практиці. Проте остаточне рішення стосовно кожного пацієнта має прийматися відповідальним медичним працівником(-ами), зважаючи на побажання пацієнта та доглядальника.

За останні роки Європейське товариство кардіологів (ESC), а також інші товариства та організації випустили велику кількість рекомендацій. Завдяки їхньому впливу на клінічну практику, були встановлені критерії якості для розробки рекомендацій, щоб зробити всі рішення прозорими для користувача. Вказівки для створення та видання Рекомендацій ESC знаходяться на сайті ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендації ESC є офіційною позицією ESC щодо зазначеного предмету, і вони регулярно оновлюються.

ESC веде ряд реєстрів, що є дуже важливими для оцінки, діагностики/терапевтичних процесів, використання ресурсів та дотримання Рекомендацій. Ці реєстри мають за мету надати кращі уявлення про підходи до лікування у Європі та усьому світі на основі даних, зібраних під час рутинної клінічної практики.

Рекомендації розроблені разом з похідними освітніми матеріалами, що розглядають культурні та професійні потреби кардіологів та суміжних спеціалістів. Збір високоякісних даних спостережень у відповідні проміжки часу після випуску Рекомендацій ESC допоможе оцінити рівень впровадження Рекомендацій, відмітити пріоритетність ключових кінцевих точок, визначених Рекомендаціями ESC, відповідальними Комітетами з питань освіти та членами робочих груп.

Члени цих робочих груп були вибрані ESC, включно з представленням відповідних груп вузької спеціалізації ESC, щоб представити спеціалістів, залучених до надання медичної допомоги пацієнтам з такою патологією. Вибрані експерти у цій сфері провели всебічний огляд опублікованих доказів для ведення пацієнтів із зазначеним станом згідно з політикою Комітету з підготовки клінічних рекомендацій (CPG) ESC. Проводилася критична оцінка діагностичних та терапевтичних процедур, включно з оцінкою співвідношення ризик/користь. Рівень доказовості та ефективності рекомендацій стосовно певних варіантів лікування зважувалися та класифікувалися згідно з попередньо визначеними шкалами, як зазначено у *Таблицях 1 та 2*. Експерти груп з написання та розгляду надали заповнені форми заяви про відсутність зацікавленості стосовно всіх взаємозв'язків, що можуть сприйматися як дійсні чи потенційні джерела конфлікту інтересів.

ШКАЛА РІВНІВ ДОВЕДЕНОСТІ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Визначення
використання

Формулювання щодо

Клас I	Доказ та/або загальна згода з тим, що зазначене лікування чи процедура є сприятливою, корисною, ефективною.	Рекомендовано чи показано
Клас II	Суперечливий доказ та/або розходження думок про корисність/ефективність зазначеного лікування чи процедури.	
Клас IIa	Перевага доказу/думки на користь корисності/ефективності.	Слід розглянути
Клас IIb	Корисність/ефективність встановлена не так добре на основі доказів/думки.	Можна розглянути
Клас III	Доказ та/або загальна згода з тим, що зазначене лікування чи процедура є не сприятливою/не корисною, і у деяких випадках може бути шкідливою.	Не рекомендується

РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ

Таблиця 2. Рівні доказовості

Рівень доказовості A	Дані отримані з численних рандомізованих клінічних досліджень чи мета-аналізів.
Рівень доказовості B	Дані, отримані з одного рандомізованого клінічного дослідження чи великих нерандомізованих досліджень.
Рівень доказовості C	Консенсус експертів та/або невеликих досліджень, ретроспективних досліджень, реєстрів.

Ці форми були зібрані в один файл і їх можна знайти на сайті ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Будь-які зміни до заяв про відсутність зацікавленості, що виникали в період написання, доносилися до відома ESC та вносилися. Робоча група отримала повну фінансову підтримку від ESC без залучення медичної галузі.

CPG ESC наглядає за підготовкою нових Рекомендацій та координує цю діяльність. Комітет також відповідає за процес отримання позитивного висновку для цих Рекомендацій.

Рекомендації ESC підлягають ретельному розгляду CPG та зовнішніми експертами. Після внесення відповідних виправлень Рекомендації затверджуються усіма експертами робочої групи. Заключний документ затверджується CPG для публікації у *European Heart Journal*. Рекомендації ESC були розроблені після ретельного аналізу наукових та медичних знань, а також доказів, наявних на момент датування.

Завданням розробки Рекомендацій ESC також є створення освітніх інструментів та впровадження програм для рекомендацій, включно зі скороченими кишеньковими версіями рекомендацій, підсумковими слайдами, буклетами з ключовими меседжами, підсумковими картками для нефахівців та електронними версіями для цифрових прикладних програм (смартфони тощо). Ці версії є скороченими, а, отже для отримання більш детальної інформації, користувач завжди має ознайомитися з повною версією Рекомендацій, що знаходиться у вільному доступі на сайті ESC, з віртуалізацією на сайті EHJ. Національним товариством ESC пропонують рекомендувати, перекладати та впроваджувати усі рекомендації ESC. Необхідні програми впровадження, оскільки було показано, що можна сприятливо впливати на наслідки захворювання, ретельно дотримуючись клінічних рекомендацій.

Медичним працівникам радять повною мірою брати до уваги Рекомендації ESC під час клінічної оцінки, а також під час визначення та впровадження профілактичних, діагностичних чи лікувальних медичних стратегій. Проте Рекомендації ESC у будь-якому разі не позбавляють медичних працівників від відповідальності під час прийняття належних та точних рішень при розгляді стану кожного пацієнта та врахуванні побажань такого пацієнта та, у відповідних і/або необхідних випадках, побажань доглядальника пацієнта.

Також медичні працівники відповідальні за додаткову перевірку всіх правил та нормативних вимог, що застосовуються у кожній країні стосовно лікарських засобів та виробів медичного призначення на момент призначення.

2. ВСТУП

Ішемічна хвороба серця (ІХС)— це патологічний процес, що характеризується розвитком атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях, він може бути обструктивним чи необструктивним. На перебіг цього процесу можна впливати за допомогою модифікації способу життя, фармакотерапії та інвазивних втручань. Усі зазначені заходи сприяють стабілізації чи навіть регресу захворювання. ІХС може мати тривалі стабільні періоди, але також може стати нестабільною у будь-який час зазвичай через гостре атеротромботичне ускладнення, спричинене ерозією чи розривом бляшки. Проте, захворювання є хронічним, як правило, прогресуючим, а, отже, серйозним, навіть під час стабільного клінічного перебігу.

Динамічний характер ІХС є причиною більшості клінічних проявів, що можна традиційно розділити на гострі коронарні синдроми (ГКС) чи хронічні коронарні синдроми (ХКС). Представлені Рекомендації призначені для ведення пацієнтів з ХКС. Природний перебіг ХКС показаний на *Рисунку 1*.

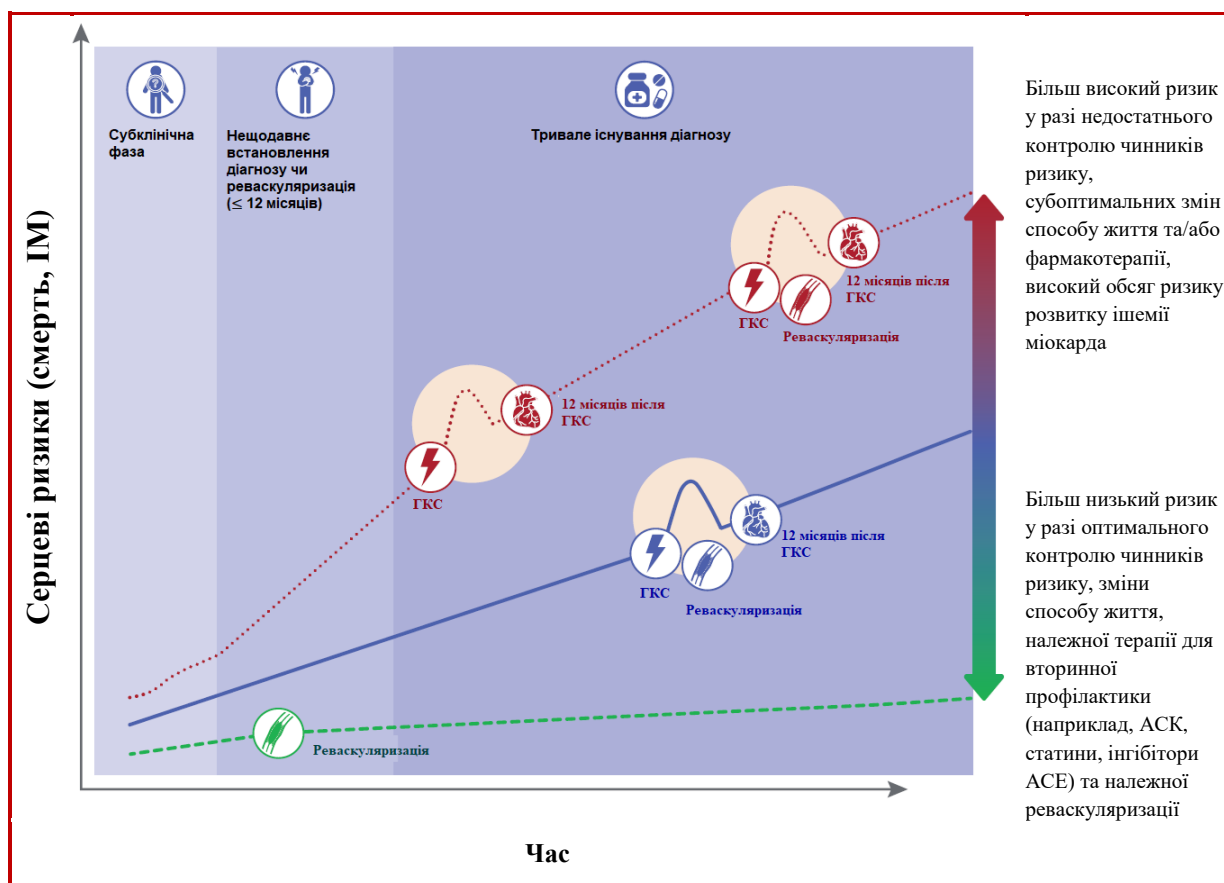


Рисунок 1 Схематичне зображення природного перебігу хронічних коронарних синдромів. АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; ГКС — гострі коронарні синдроми; ХКС — хронічні коронарні синдроми; ІМ — інфаркт міокарда.

Найбільш поширені клінічні сценарії у пацієнтів з підозрою чи встановленими ХКС є такими: (i) пацієнти з підозрою на ІХС та симптомами «стабільної» стенокардії та/або задишкою (див. *розділ 3*); (ii) пацієнти з вперше діагностованою серцевою недостатністю (СН) чи дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) та підозрою на ІХС (див. *розділ 4*); (iii) безсимптомні та симптоматичні пацієнти зі стабілізованими симптомами протягом <1 року після ГКС, чи пацієнти, яким нещодавно провели реваскуляризацію (див. *розділ 5.1*); (iv) безсимптомні чи симптоматичні пацієнти, у яких минуло більше 1 року після первинної діагностики чи реваскуляризації (див. *розділ 5.2*); (v) пацієнти зі стенокардією та підозрою на вазоспастичне чи мікросудинне захворювання (див. *розділ 6*); та (vi) безсимптомні особи, у яких ІХС виявлено під час скринінгу (див. *розділ 7*).

Усі ці сценарії класифікуються як ХКС, але мають різний ризик майбутніх серцево-судинних ускладнень [наприклад, смерті чи інфаркту міокарда (ІМ)], і ризик може змінюватися в динаміці.

Розвиток ГКС може гостро дестабілізувати кожен з цих клінічних сценаріїв. Ризик може підвищуватися як наслідок недостатнього контролю за серцево-судинними чинниками ризику, субоптимальної модифікації способу життя та/або фармакотерапії, чи неуспішної реваскуляризації. З іншого боку, ризик може зменшуватися завдяки належній вторинній профілактиці та успішній реваскуляризації. Отже, ХКС визначаються різними еволюційними фазами ІХС, за винятком ситуацій, коли гострий тромбоз коронарних артерій домінує серед клінічних проявів (тобто, ГКС).

У кожному розділі цих Рекомендацій розглядаються основні клінічні сценарії ССС. Така структура направлена на спрощення використання Рекомендацій у клінічній практиці.

Додаткова інформація, таблиці, рисунки та література доступні у [пункті «Додаткові дані»](#) на сайті ESC (www.escardio.org), а також у Посібнику з лікування захворювань серцево-судинної системи ESC.

Коментар робочої групи: З метою уникання можливих неузгодженостей з існуючими в Україні класифікаціями ІХС, детальний опис в даній Клінічній настанові не наводиться. Проте, термін «Хронічні коронарні синдроми», на відміну від ГКС, немає чіткого визначення і, по суті, не є діагнозом. Самі європейські експерти відзначають, що хоча «усі ці сценарії класифікуються як ХКС, вони мають різний ризик майбутніх серцево-судинних ускладнень [наприклад, смерті чи інфаркту міокарда (ІМ)], і цей ризик може змінюватися в динаміці». Отже, визначення певного сценарію щодо перебігу захворювання у конкретного пацієнта не дозволяє підвищити точність оцінки/стратифікації кардіоваскулярного (КВ) ризику і, відповідно, обрати найоптимальнішу індивідуальну терапевтичну стратегію. У 3-х із зазначених сценаріїв взагалі йдеться лише про підозру, а не підтверджений діагноз ІХС, тобто залишаються відкритими питання про подальше обстеження, терміни спостереження і лікування таких хворих.

Разом з тим, ІХС є прикладом однієї з найбільш окреслених серцево-судинних нозологій, яка має специфічну етіологію, патогенез та клінічну картину. Використання терміну «стабільна ІХС» підкреслює факт щодо найбільш тривалої фази перебігу ІХС, як хронічного захворювання. Це не виключає, а навпаки, акцентує увагу лікарів на можливості раптового переходу хвороби у нестабільну (гостру) фазу. На теперішній час виділяють різні форми захворювання: стабільну, вазоспастичну, мікрovasкулярну, безбольову. Всі ці форми, як і наявність перенесених ускладнень та супутньої патології, повинні бути відображені у діагнозі, оскільки від цього залежить прогноз пацієнта і належна тактика його лікування. У зв'язку з чим, у даній Клінічній настанові збережені попередні термінологія, класифікація (відповідає МКХ 10) та формулювання діагнозів щодо стабільної ІХС, які були схвалені Всеукраїнською асоціацією кардіологів (2020р.)

Правильне розуміння і, як наслідок, точне встановлення діагнозів, є одним із завдань даної Клінічної настанови, тому «робоча група», з метою уникання можливих неузгодженостей, пропонує внести до даної Клінічної настанови Класифікацію стабільної ішемічної хвороби серця, що відповідає МКХ 10, яку в клінічній практиці використовують як Європейські, так і Українські кардіологи.

КЛАСИФІКАЦІЯ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

1. Стенокардія (рубрика I20 за МКХ-10):

1.1. Стабільна стенокардія напруження (із зазначенням I–IV функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів), у пацієнтів із IV ФК стенокардія малих навантажень може клінічно проявлятися як стенокардія спокою (рубрика I20.8 за МКХ-10).

1.2. Мікрovasкулярна стенокардія (наявність клінічних симптомів та ознак ішемії міокарда за відсутності обструктивного ураження коронарних артерій за даними ангіографії) (рубрика I20.8 за МКХ-10).

1.3. Вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, Принцметала) (рубрика I20.1 за МКХ-10).

1.4. Рефрактерна стенокардія (хронічний стан, викликаний клінічно підтвердженою рекурентною ішемією міокарда за наявності ураження коронарних судин, яка не може бути адекватно контрольована за допомогою комбінованої медикаментозної терапії, ангіопластики або аортокоронарного шунтування (АКШ)) (рубрика I20.8 за МКХ-10).

2. Нестабільна стенокардія (рубрика I20.0 за МКХ-10):

2.1. Стенокардія, що вперше виникла. Діагноз встановлюється протягом 28 днів від появи першого ангінозного нападу з прогресуванням класу стенокардії до III ФК.

2.2. Прогресуюча стенокардія (поява стенокардії спокою, нічних ангінозних нападів у хворого зі стенокардією напруження, підвищення ФК стенокардії щонайменше до III ФК, прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження, транзиторні зміни на ЕКГ у стані спокою).

2.3. Постінфарктна стенокардія (до 28 днів від розвитку інфаркту міокарда (ІМ), рубрика I23.8).

3. Кардіосклероз (рубрика I25 за МКХ-10):

3.1. Постінфарктний кардіосклероз із зазначенням перенесених ІМ (дата виникнення, локалізація), форми та стадії СН, порушень ритму серця і провідності (рубрика I25.2 за МКХ-10).

3.2. Аневризма серця хронічна (рубрика I25.3 за МКХ-10).

3.3. Кардіосклероз (дифузний)* із зазначенням форми і стадії СН, порушень ритму серця та провідності.

*Цей термін по суті відповідає діагнозу «ішемічна кардіоміопатія» (рубрика I25.5 за МКХ-10), під ним слід розуміти ІХС з дифузним ураженням коронарних артерій (КА) за даними коронароангіографії (КАГ), з вираженою дилатацією ЛШ, глобальним зниженням скоротливої функції міокарда, що проявляється клінічними ознаками СН. Діагноз «ішемічна кардіоміопатія» не слід встановлювати без КАГ-підтвердження.

4. Безбольова форма ішемічної хвороби серця (ІХС) — діагноз встановлюється хворим без клінічних симптомів стенокардії, але з верифікованим за даними коронарографії діагнозом ІХС, а також на підставі виявлення ознак міокардіальної ішемії за допомогою тестів з візуалізацією міокарда (сцинтиграфія з технецієм, талієм; стрес-ехокардіограма (ехоКГ) з фізичним навантаженням чи добутаміном) (рубрика I25.6 за МКХ-10).

Приклади формулювання діагнозів:

ІХС: нестабільна стенокардія (прогресуючий перебіг 20.02.-25.02.2019). Постінфарктний кардіосклероз (Q-ІМ передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) 02.06.2008). АКШ (2 шунти — 12.02.2008). СН II А стадії зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ (35%).

ІХС: стабільна стенокардія напруження II ФК. Стенозуючий атеросклероз ПМШГ ЛКА і ПКА (КВГ 10.05.2010) Стентування ПМШГ ЛКА (15.05.2010), непокритий металевий стент. СН I стадії зі збереженою ФВ ЛШ.

ІХС: стабільна стенокардія напруження III ФК. Постінфарктний кардіосклероз (Q-ІМ передньої стінки ЛШ від 13.01. 2018). СН II А стадії зі зниженою ФВ ЛШ (38%).

ІХС: вазоспастична стенокардія (епізоди ішемії міокарда з елевацією сегмента ST за даними добового моніторингу ЕКГ за Холтером 16.02.2020). Атеросклеротичне ураження ПМШГ ЛКА 30% у середній/3 (КВГ 16.02.2016). СН 0.^[P]_[SEP]

ІХС: мікрovasкулярна стенокардія (позитивний стрес-ехоКГ з добутаміном 17.03.2020). Коронарні артерії без обструктивних уражень (КВГ 19.03.2018). СН 0.

ІХС: рефрактерна стенокардія (III ФК). Атеросклеротичне ураження ПМШГ ЛКА у проксимальній/3 до 90%; ПКА — 75% (КВГ 10.10.2017). Стентування ПМШГ ЛКА 10.10.2017 (елютинг-стент) СН I стадії зі збереженою ФВ ЛШ.

ІХС: безбольова форма. Стенозуючий атеросклероз 50% ПМШГ ЛКА (КВГ 10.06.2018). СН 0.

ІХС: хронічна аневризма серця (ІМ 10.11.2014). Шлуночкова екстрасистолія, часта. СН II А стадії зі зниженою ФВ ЛШ (35%), NYHA II.

ІХС: кардіосклероз (дифузний). Атеросклеротичне ураження ПКА, ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА >70% (КВГ 05.02.2015). Шлуночкова екстрасистолія. СН II А стадії зі зниженою ФВ (37%), NYHA III.

Нове у Рекомендаціях 2019

Нові/переглянуті концепції у 2019 році

Рекомендації були переглянуті для зосередження на ХКС, замість стабільної ІХС.

Ці зміни підкреслюють той факт, що клінічні прояви ІХС можна розділити на розділити на ГКС чи ХКС. ІХС — це динамічний процес накопичення атеросклеротичних бляшок та функціональних змін коронарного кровообігу, що може бути змінений способом життя, фармакотерапією та реваскуляризацією, що сприяє стабілізації чи регресуванню захворювання.

У цих рекомендаціях щодо ХКС визначається шість клінічних сценаріїв, що найчастіше зустрічаються у пацієнтів: (i) пацієнти з підозрою на ІХС та симптомами «стабільної» стенокардії та/або задишкою; (ii) пацієнти з вперше діагностованою серцевою недостатністю (СН) чи дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) та підозрою на ІХС; (iii) безсимптомні та симптоматичні пацієнти зі стабілізованими симптомами протягом більше 1 року після ГКС, чи пацієнти, яким нещодавно провели реваскуляризацію; (iv) безсимптомні чи симптоматичні пацієнти, у яких минуло більше 1 року після первинної діагностики чи реваскуляризації; (v) пацієнти зі стенокардією та підозрою на вазоспастичне чи мікросудинне захворювання; (vi) безсимптомні особи, у яких ІХС виявлено під час скринінгу.

Передтестова ймовірність (ПТЙ) ІХС на основі віку, статі та характеру симптомів зазнала серйозного перегляду. Окрім цього, ми впровадили нове формулювання «Клінічна вірогідність ІХС», що також використовує різні чинники ризику ІХС в якості модифікаторів ПТЙ. Було оновлено застосування різноманітних діагностичних обстежень у різних групах пацієнтів для виключення чи підтвердження ІХС.

У Рекомендаціях підкреслено вирішальну роль здорового способу життя та інших профілактичних заходів у зниженні ризику подальших серцево-судинних ускладнень та смертності.

ГКС — гострі коронарні синдроми; ІХС — ішемічна хвороба серця; ХКС — хронічні коронарні синдроми; СН — серцева недостатність; ЛШ — лівий шлуночок; ПТЙ — передтестова ймовірність.

Нові основні рекомендації у 2019 р.	
Базові обстеження, діагностика та оцінка ризиків	
Неінвазивна функціональна візуалізація для діагностики ішемії міокарда чи коронарна КТА рекомендується в якості первинного обстеження для діагностики ІХС у симптоматичних пацієнтів, у яких неможливо виключити обструктивну ІХС лише на основі клінічної оцінки.	I
Рекомендується, щоб вибір початкових неінвазивних діагностичних обстежень базувався на клінічній вірогідності ІХС та інших характеристиках пацієнтів, що впливають на проведення обстеження, місцевому досвіді та доступності методів обстеження.	I
Рекомендується проводити функціональну візуалізацію ішемії міокарда, якщо за допомогою коронарної КТА було показано ІХС сумнівної функціональної значущості чи діагноз не було встановлено.	I
Інвазивна ангіографія рекомендується як альтернативне обстеження для діагностики ІХС у пацієнтів з високою клінічною вірогідністю та тяжкими симптомами, рефрактерними до терапії, чи типової стенокардії з низьким рівнем навантаження та клінічною оцінкою, що вказує високий ризик ускладнень. Мас	I

бути доступна інвазивна функціональна оцінка для визначення стенозів перед реваскуляризацією, окрім випадків дуже високого ступеня (діаметр стенозу >90 %).	
Варто розглянути питання про інвазивну коронарографію з доступністю інвазивної функціональної оцінки для підтвердження діагнозу ІХС у пацієнтів з неясним діагнозом при неінвазивному обстеженні.	Па
Варто розглянути питання про коронарну КТА в якості альтернативи інвазивній ангіографії, якщо інше неінвазивне обстеження сумнівне чи недіагностичне.	Па
Не рекомендується проводити коронарну КТА у разі поширеної кальцифікації коронарних судин, нерегулярного серцевого ритму, значного ожиріння, неспроможності виконувати команди із затримкою дихання чи будь-яких інших станів, що роблять малоімовірними гарну якість знімків.	Ш
Антитромботична терапія у пацієнтів з ХКС та синусовим ритмом	
Варто розглянути питання про додавання другого антитромботичного препарату до АСК для тривалої вторинної профілактики у пацієнтів з високим ризиком ішемічних ускладнень та без високого ризику кровотечі (див. варіанти у розділі 3.3.2).	Па
Можна розглянути питання про додавання другого антитромботичного препарату до АСК для тривалої вторинної профілактики у пацієнтів з принаймні помірно підвищеним ризиком ішемічних ускладнень та без високого ризику кровотечі (див. варіанти у розділі 3.3.2).	Шб
Антитромботична терапія у пацієнтів з ХКС та ФП	
Коли застосування пероральних антикоагулянтів розпочинається у пацієнтів з ФП, які придатні до застосування NOAC, рекомендується віддавати перевагу NOAC, а не АВК.	I
Довготривала терапія ОАС (NOAC чи АВК з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %) рекомендується у пацієнтів з ФП та балом за шкалою CHA ₂ DS ₂ - VASc ≥ 2 у чоловіків та ≥ 3 у жінок.	I
Питання про довготривалу терапію ОАС (NOAC чи АВК з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %) варто розглянути у пацієнтів з ФП та балом за шкалою CHA ₂ DS ₂ - VASc 1 у чоловіків та 2 у жінок.	Па
Антитромботична терапія у пацієнтів після ПКВ з ФП чи іншим показанням до застосування ОАС	
У пацієнтів, які придатні до застосування NOAC, рекомендується віддавати перевагу NOAC (апіксабан 5 мг двічі на добу, дабігатран 150 мг двічі на добу, едоксабан 60 мг один раз на добу чи ривароксабан 20 мг один раз на добу), а не АВК у комбінації з антитромбоцитарною терапією.	I
Якщо застосовується ривароксабан і занепокоєння щодо високого ризику кровотечі переважає над занепокоєнням стосовно тромбозу стента чи ішемічного інсульту, варто розглянути питання про те, щоб віддати перевагу ривароксабану у дозі 15 мг один раз на добу, а не ривароксабану у дозі 20 мг на добу, на період супутньої моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії.	Па

Якщо застосовується дабігатран і занепокоєння щодо високого ризику кровотечі переважає над занепокоєнням стосовно тромбозу стента чи ішемічного інсульту, варто розглянути питання про те, щоб віддати перевагу дабігатрану у дозі 110 мг двічі на добу, а не дабігатрану у дозі 150 мг двічі на добу, на період супутньої моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії.	IIa
Після неускладненої процедури ПКВ варто розглянути питання про раннє припинення (≤ 1 тижня) терапії АСК, якщо ризик тромбозу стента низький чи, якщо занепокоєння щодо ризику кровотечі переважає над занепокоєнням щодо ризику тромбозу стента, незалежно від типу використовуваного стента.	IIa
Варто розглянути питання про потрійну терапію АСК, клопідогрелем та ОАС протягом ≥ 1 місяця, якщо ризик тромбозу стента переважає над ризиком кровотечі, із загальною тривалістю (≤ 6 місяців), що визначається згідно з оцінкою цих ризиків та чітко зазначається під час виписки з лікарні.	IIa
У пацієнтів з показанням до застосування АВК в комбінації з АСК та/або клопідогрелем, треба ретельно регулювати інтенсивність дозування АВК з цільовим рівнем міжнародного нормалізаційного співвідношення в діапазоні 2,0–2,5 і з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %.	IIa
Можна розглянути питання про подвійну терапію ОАС та тикагрелором чи прасугрелем в якості альтернативи потрійній терапії ОАС, АСК та клопідогрелем у пацієнтів з помірним чи високим ризиком тромбозу стента, незалежно від типу використовуваного стента.	IIb
Інша фармакотерапія	
Одночасне застосування інгібіторів протонної помпи рекомендується у пацієнтів, які отримують монотерапію АСК, ПАТТ чи монотерапію ОАС і мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі.	I
Гіполіпідемічні препарати: якщо мета не досягнута з максимальною переносимою дозою статину, рекомендується комбінація з езетимібом.	I
Гіполіпідемічні препарати: для пацієнтів групи дуже високого ризику, які не досягли мети з максимальною переносимою дозою статину та езетимібу, рекомендується комбінація з інгібітором PCSK9.	I
Варто розглянути питання про застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з ХКС, які належать до групи дуже високого ризику серцево-судинних небажаних явищ.	IIa
Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2 емпагліфлозин, канагліфлозин чи дапагліфлозин рекомендуються пацієнтам з цукровим діабетом та ССЗ.	I
Агоніст рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1 (ліраглутид чи семаглутид) рекомендується пацієнтам з цукровим діабетом та ССЗ.	I
Скринінг на ІХС у безсимптомних осіб	
Не рекомендується ультразвукове визначення ІМТ каротидних артерій для оцінки серцево-судинного ризику.	III
Рекомендації стосовно варіантів лікування рефрактерної стенокардії	
Можна розглянути питання про застосування редуктора для звуження	IIb

коронарного синусу, щоб зменшити симптоми виснажливої стенокардії, рефрактерної до оптимальних стратегій фармакотерапії та реваскуляризації.	
--	--

^aКлас рекомендацій.

АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; ГКС — гострі коронарні синдроми; ФП — фібриляція передсердь; b.i.d. — bis in die (двічі на добу); ІХС — ішемічна хвороба серця; ХКС — хронічні коронарні синдроми; CHA₂DS₂-VASc — серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років [подвоюється], цукровий діабет, інсульт [подвоюється] — захворювання судин, вік 65–74 років та стать [жіноча]; КТА — комп'ютерна томографічна ангиографія; ССЗ — серцево-судинні захворювання; СН — серцева недостатність; ІМТ — товщина комплексу інтима/медіа; ЛШ — лівий шлуночок; NOAC — пероральні антикоагулянти, не антагоністи вітаміну К; ОАС — пероральний антикоагулянт; o.d. — omni die (один раз на добу); ПКВ — перкутанне коронарне втручання; PCSK9 — пропротеїноконвертаза 9-го субтилізин-кексинового типу; АВК — антагоніст вітаміну К.

Зміни в основних рекомендаціях			
2013	Клас^a	2019	Клас^a
ЕКГ з фізичним навантаженням рекомендується в якості первинного обстеження для встановлення діагнозу стабільної ІХС у пацієнтів з симптомами стенокардії та проміжною передтестовою ймовірністю ІХС (15–65 %), які не приймають протиішемічні препарати, за винятком випадків, коли пацієнт не може виконувати фізичне навантаження чи відображаються зміни на ЕКГ, що роблять її непридатною для оцінювання.	I	ЕКГ з фізичним навантаженням рекомендується для оцінки толерантності до фізичного навантаження, симптомів, аритмії, відповіді артеріального тиску та ризику ускладнень у вибраних пацієнтів.	I
		Можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням в якості альтернативного обстеження для підтвердження чи виключення ІХС, коли недоступні інші неінвазивні чи інвазивні методи візуалізації.	IIb
Варто розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням у пацієнтів, які отримують лікування, для оцінки контролю симптомів та ішемії.	IIa	Можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням у пацієнтів, які отримують лікування, для оцінки контролю симптомів та ішемії.	IIb
Для терапії другої лінії рекомендується додавати нітрати тривалої дії, івабрадин, нікорандил чи ранолазин, залежно від частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та переносимості.	IIa	Варто розглянути питання про нітрати тривалої дії в якості терапії другої лінії, коли початкова терапія бета-блокаторами та/або недигідропіридиновими БКК протипоказана, погано переноситься чи недостатньо зменшує симптоми стенокардії.	IIa
Для терапії другої лінії можна розглянути питання про	IIb	Варто розглянути питання про застосування нікорандилу, ранолазину,	IIa

Зміни в основних рекомендаціях			
2013	Клас^{с^a}	2019	Клас^a
триметазидин.		івабрадину чи триметазидину в якості терапії другої лінії для зменшення частоти розвитку стенокардії та покращення толерантності до фізичного навантаження у осіб, які не можуть його переносити, мають протипоказання чи симптоми у яких недостатньо контролюються бета-блокаторами, БКК та нітратами тривалої дії.	
		У вибраних пацієнтів можна розглянути питання про комбінацію бета-блокаторів чи БКК з препаратами другої лінії (ранолазин, нікорандил, івабрадин та триметазидин) для терапії першої лінії, залежно від частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та переносимості.	ІІb
У пацієнтів з підозрою на коронарну мікросудинну стенокардію: можна розглянути питання про внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну та аденозину з проведенням доплерографії під час коронарографії, якщо ангіоспазм візуально виглядає нормально, для оцінки ендотелій-залежного та не ендотелій-залежного РКК та виявлення мікросудинного/епікардіального вазоспазму.	ІІb	Варто розглянути питання про визначення РКК та/або мікроциркуляторної резистентності за допомогою провідника у пацієнтів зі стійкими симптомами, у яких при цьому коронарні артерії виглядають нормальними під час ангіографії чи мають помірні стенози зі збереженим значенням іwFR/ФПК.	ІІa
		Можна розглянути питання про внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну з ЕКГ-моніторингом під час ангіографії, якщо коронарні артерії виглядають нормальними під час ангіографії чи мають помірні стенози зі збереженим значенням іwFR/ФПК, для оцінки мікросудинного вазоспазму.	ІІb
У пацієнтів з підозрою на коронарну мікросудинну стенокардію: можна розглянути питання про трансторакальну доплерівську ехокардіографію LAD з визначенням діастолічного коронарного кровотоку після внутрішньовенного	ІІb	Можна розглянути питання про трансторакальну доплерографію LAD, МРТ та ПЕТ для неінвазивної оцінки РКК.	ІІb

Зміни в основних рекомендаціях			
2013	Клас ^а	2019	Клас ^а
введення аденозину та у спокої для неінвазивного визначення РКК.			

^аКлас рекомендацій.

АТ — артеріальний тиск; ІХС — ішемічна хвороба серця; БКК — блокатор кальцієвих каналів; РКК — резерв коронарного кровотоку; МРТ — магнітно-резонансна томографія серця; ДГП -БКК — дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; ЕКГ — електрокардіограма; ФРК — фракційний резерв кровотоку; iwFR — миттєвий градієнт тиску в області стенозу у безхвильовий період (миттєвий резерв кровотоку); LAD — передня низхідна гілка лівої вінцевої артерії; ПЕТ — позитронно-емісійна томографія; ПТЙ — передтестова ймовірність.

Коментар робочої групи: Зважаючи на те, що дана Клінічна настанова базується на Рекомендаціях ESC 2019, наводимо ключові відмінності останніх порівняно з європейським документом 2013 р.

У Рекомендаціях ESC 2019 суттєво змінено формат розрахунку показника передтестової ймовірності обструктивної ІХС (ПТЙ ІХС) у пацієнтів з болем у грудній клітці. Це пов'язано з тим, що за результатами цілого ряду досліджень останніх років з'ясувалось - у європейських країнах поширеність захворювання насправді становить близько однієї третини порівняно з показниками, визначеними у рекомендаціях ESC 2013 року. Залежно від ймовірності діагнозу ІХС (низької, середньої або високої), внесені уточнення щодо подальших діагностичних заходів. Інвазивні методи (рентген контрастна ангіографія), у першу чергу, рекомендуються пацієнтам з високою ймовірністю діагнозу ІХС та високим ризиком кардіоваскулярних (КВ) ускладнень, у той час як функціональні тести з візуалізацією (стрес-ЕхоКГ, -ОФЕКТ-ПЕТ тощо) показані за наявності середнього показника ПТЙ. КТ – коронарографія доцільна у зростаючій популяції хворих, коли обструктивне ураження коронарних артерій видається малоімовірним.

В Україні за останні роки, у зв'язку з вимушеними обставинами, відповідні епідеміологічні та клінічні дослідження щодо розповсюдженості ангінального болю у популяціях чоловіків і жінок різного віку не проводились. Незважаючи на те, що на думку експертів, показник ПТЙ ІХС у нашій країні вірогідно вищий за середньоєвропейський, було прийнято рішення у даній Клінічній постанові використати таблицю оцінки ПТЙ ІХС за Рекомендаціями ESC 2019 року. Таким чином у цьому документі враховані прогнозовані зміни майбутньої епідеміологічної ситуації, стосовно поширення стенокардії, а також перспектива впровадження в Україні новітніх візуалізаційних технологій діагностики ІХС. Визначення ПТЙ ІХС за новими правилами означає, що потреба у проведенні КТ коронароангіографії протягом наступних років буде зростати.

У розділі про реваскуляризацію міокарда в рекомендаціях узагальнені останні дані, які підтверджують роль ПКВ або АКШ у покращенні клінічного стану хворих, а у деяких випадках модифікації прогнозу. Дуже перспективним у цьому сенсі вважається використання показника фракційного резерву кровотоку (ФРК) для виявлення стенозів, що викликають ішемію. Проведення, ПКВ з урахуванням значень ФРК може мати значення не тільки для зменшення симптоматики, але і для зниження ризику інфаркту міокарда (ІМ). Європейські експерти пропонують більш активне використання ФРК для оцінки стенозів магістральних коронарних артерій > 50% щодо визначення подальшої терапевтичної стратегії.

Особливий акцент європейських і українських рекомендацій стосується профілактичних заходів. Автори європейських Рекомендацій підкреслюють важливість корекції факторів КВ ризику, дотримання здорового способу життя, впливу забруднення навколишнього середовища тощо, яким у попередніх рекомендаціях по веденню пацієнтів з ІХС приділялось мало уваги.

Підкреслюється важлива роль сучасної антитромбоцитарної терапії (АТТ) для запобігання атеротромботичним КВ ускладненням, які є головною причиною дестабілізації ІХС. Причому в усьому світі зростає кількість хворих, які потребують комбінованого використання 2-х чи навіть 3-х таких препаратів. Представлена у документі детальна інформація щодо показання, протипоказання, співвідношення користі та ризиків, можливий вибір і поєднання медикаментозних засобів, покликана допомогти лікарю прийняти обґрунтоване рішення для коректного призначення АТТ кожному пацієнту, включаючи подвійну чи потрійну терапію.

Останніми роками вийшло багато рекомендацій щодо коморбідної патології, яка часто зустрічається у пацієнтів з ІХС (АГ, СД, ЗПА). Було докладено особливих зусиль, щоб усі ці рекомендації «синхронізувати» між собою. До даної Клінічної настанови була включена інформація щодо особливостей ведення пацієнтів із супутнім цукровим діабетом (ЦД), онкологічними захворюваннями, хронічною хворобою нирок (ХХН).

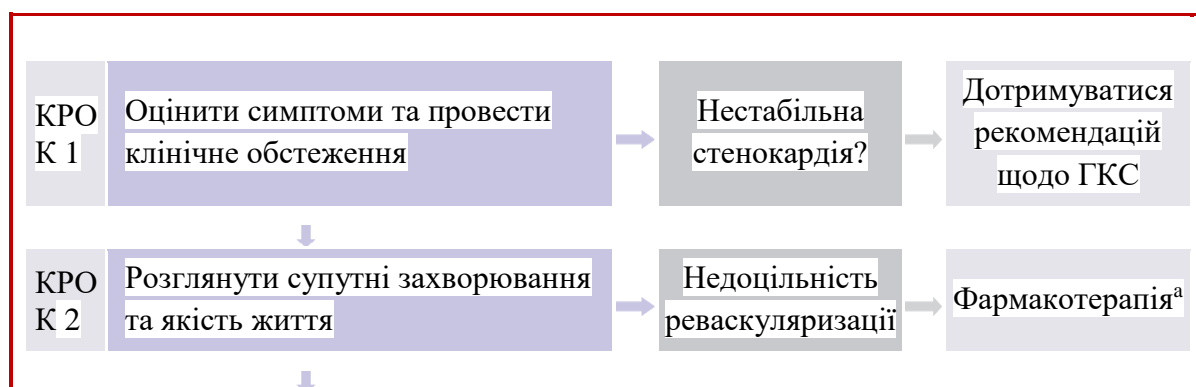
Оновлено данні щодо діагностичних та терапевтичних заходів у хворих з особливими формами захворювання, зокрема, мікроvasкулярною та рефрактерною стенокардією, після трансплантації серця, тощо.

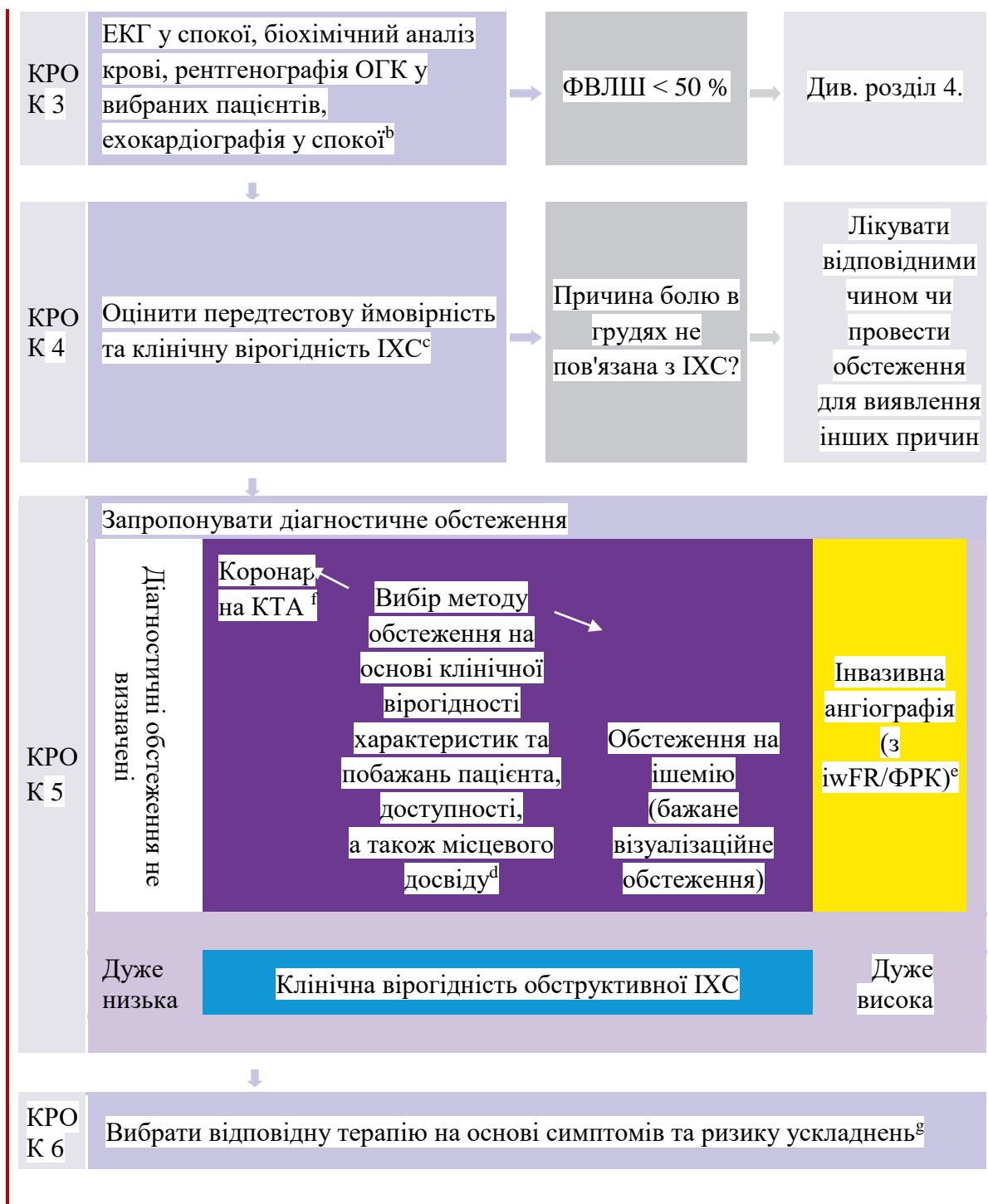
3. Пацієнти зі стенокардією та/або задишкою, а також підозрою на ішемічну хворобу серця

3.1. Базова оцінка, діагностика та оцінка ризиків

Загальний підхід до первинної діагностики у пацієнтів зі стенокардією та підозрою на обструктивну ІХС представлений на Рисунку 2. Діагностичний підхід складається з шести кроків. Перший крок полягає в оцінці симптомів та ознак, для визначення пацієнтів з можливою нестабільною стенокардією чи іншими формами ГКС (крок 1). У пацієнтів без нестабільної стенокардії чи інших ГКС наступний крок полягає в оцінці загального стану пацієнта та його якості життя (крок 2).

Оцінюються супутні захворювання, що можуть потенційно впливати на прийняття терапевтичних рішень та враховуються інші причини симптомів. Крок 3 складається з базових обстежень та оцінки функції ЛШ. Надалі оцінюється клінічна вірогідність обструктивної ІХС (крок 4) та, виходячи з цього, пропонується діагностичне обстеження для вибраних пацієнтів для встановлення діагнозу ІХС (крок 5). Після підтвердження діагнозу обструктивної ІХС буде визначатися ризик ускладнень у пацієнта (крок 6), оскільки це має серйозний вплив на подальші терапевтичні рішення.





Рисunek 2 Підхід до встановлення первинного діагнозу у пацієнтів зі стенокардією та підозрою на ішемічну хворобу серця. ГКС — гострий коронарний синдром; АТ — артеріальний тиск; ІХС — ішемічна хвороба серця; КТА — комп'ютерна томографічна ангіографія; ЕКГ — електрокардіограма; ФРК — фракційний резерв кровотоку; iwFR — миттєвий градієнт тиску в області стенозу у безхвильовий період; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка. ^aЯкщо діагноз ІХС неточний, буде доцільно встановити діагноз, використовуючи неінвазивну функціональну візуалізацію ішемії міокарда перед початком лікування. ^bМожна пропустити у дуже молодих та здорових пацієнтів з сильною підозрою на екстракардіальні причини болю в грудях, та у поліморбідних пацієнтів, у яких результат електрокардіографії не має впливу на подальше ведення пацієнтів. ^cТреба врахувати ЕКГ з фізичним навантаженням для оцінки симптомів, аритмії, толерантність до фізичного навантаження, відповідь АТ та ризик ускладнень у вибраних пацієнтів. ^dЗдатність виконувати фізичне навантаження, індивідуальні ризики, пов'язані з обстеженням, та вірогідність отримання результатів діагностичного обстеження. ^eВисока клінічна вірогідність та симптоми, що неналежно реагують на фармакотерапію, високий ризик ускладнень на основі клінічної оцінки (наприклад, депресія сегменту ST в поєднанні з симптомами при низькому навантаженні чи з систолічною дисфункцією, що вказує на ІХС), чи неясний діагноз після неінвазивного обстеження, функціональної візуалізації ішемії

міокарда, якщо коронарна КТА показала ІХС неясного ступеня чи була недіагностичною. ^gТакож врахувати стенокардію без обструктивного ураження епікардіальних коронарних артерій (див. *розділ 6*).

Після цих кроків треба розпочати належну терапію, до якої належить контроль за способом життя (див. *розділ 3.2*), фармакотерапія (див. *розділ 3.3*) та реваскуляризація, якщо вона показана (див. *розділ 3.4*).

3.1.1. Крок 1. Симптоми та ОЗНАКИ

Включає ретельний збір анамнезу, що є основою для діагностики стенокардії, основного клінічного прояву ІХС. Вірогідність діагнозу за наявності типових нападів стенокардії може бути дуже високою. Разом з тим, фізикальне обстеження та результати інструментальних методів допомагають підтвердити діагноз, а також виключити альтернативні захворювання та оцінити ступень тяжкості ІХС. Анамнез має включати інформацію про будь-які прояви серцево-судинного захворювання (ССЗ) та фактори ризику (наприклад, сімейний анамнез ССЗ, наявність дисліпідемії, цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ), куріння тощо).

Характеристики дискомфорту, пов'язаного з ішемією міокарда (стенокардія), можна розділити на чотири категорії: локалізація, характер, тривалість та зв'язок з фізичним навантаженням і іншими загострюючими чи полегшуючими чинниками.

Дискомфорт, спричинений ішемією міокарда, зазвичай локалізується у грудній клітці, біля грудини, але може ірадіювати у будь-яке місце від епігастральної ділянки до нижньої щелепи чи зубів, між лопатками, чи від руки до зап'ястка та пальців. Цей дискомфорт часто описується як тиск, скутість чи тяжкість; іноді давлячий, стискаючий чи пекучий. Корисно безпосередньо спитати пацієнта про скарги на дискомфорт, оскільки багато пацієнтів не відчувають болю чи тиску у грудях. Задишка може супроводжувати стенокардію, а дискомфорт у грудях також може супроводжуватися менш специфічними симптомами, такими як втома, нудота, відчуття печіння, неспокій чи відчуття страху смерті. Задишка може бути єдиним симптомом ІХС, і може бути важко диференціювати цю форму задишки, спричинену іншими станами.

Дискомфорт триває недовго — ≤ 10 хвилин у більшості випадків, і частіше лише декілька хвилин чи навіть менше, і біль у грудях, що триває секунди малоімовірно спричинений ІХС.

Важлива характеристика — це зв'язок з фізичним навантаженням. У класичному варіанті симптоми виникають чи стають більш тяжкими при збільшенні інтенсивності фізичного навантаження, наприклад, при підйомі по похилій місцевості чи під час вітру, чи у холодну погоду, і вони швидко зникають через декілька хвилин після припинення дії чинника. Загострення симптомів після переїдання чи після вранішнього прокидання є класичними ознаками стенокардії. Стенокардія може парадоксально послаблюватися при подальшому фізичному навантаженні (прохідна стенокардія) чи після розминки (феномен «розминки»).¹ Сублінгвальний прийом нітратів швидко полегшує симптоми стенокардії. Симптоми не пов'язані з диханням чи положенням тіла. Інтенсивність стенокардії, а, отже, і симптомів, може значно відрізнятися у різні дні і навіть протягом одного дня.

Визначення типової та атипичної стенокардії підсумовані у *Таблиці 3*. Класифікація, хоча й суб'єктивна, є практичною та має доведену цінність при визначенні вірогідності обструктивної ІХС.^{2,3} У дослідженнях, опублікованих з 2015 року, повідомляється, що більшість пацієнтів з підозрою на ІХС, має атипичний та неангінальний біль у грудях,⁴⁻⁶ і лише в 10-15 % присутні прояви типової стенокардії.^{3,7,8} Класифікація Канадського товариства кардіологів досі широко використовується як система оцінки ступеня тяжкості стенокардії,⁹ для кількісного визначення порогового значення, за якого виникають симптоми, пов'язані з фізичним навантаженням (*Таблиця 4*).

Фізичне навантаження у пацієнтів з підозрою на ІХС важливе для оцінки присутності анемії, артеріальної гіпертензії, клапанних вад серця, гіпертрофічної кардіоміопатії чи

аритмій. Також рекомендується, щоб лікарі вираховували індекс маси тіла (ІМТ) та виявляли докази захворювання некоронарних судин, що може протікати без симптомів [включно з пальпацією периферичного пульсу та аускультацією каротидних та стегнових артерій, а також оцінкою кісточно-плечового індексу (КПІ)] та інших ознак супутньої патології, наприклад, ураження щитоподібної залози, нирок чи цукровий діабет.

Це треба використовувати в контексті іншої клінічної інформації, наприклад, присутності кашлю чи колючого болю, що робить ІХС менш вірогідним. Також треба намагатися відтворити симптоми шляхом пальпації¹⁰ та перевірити ефект сублінгвального прийому нітрогліцерину для класифікації симптомів (Таблиця 3).

Таблиця 3. Традиційна клінічна класифікація симптомів, що викликають підозру на стенокардію

Типова стенокардія	Відповідає трьом таким характеристикам:
	1) дискомфортне стискання у передній частині грудної клітки чи в області шиї, щелепи, плеча чи руки;
	2) провокується фізичним навантаженням;
	3) симптоми послаблюються після відпочинку або прийому нітратів у межах 5 хвилин.
Атипова стенокардія	Наявність 2 з вищезазначених характеристик
Неангінальний біль у грудях	Відповідає лише 1 чи не відповідає жодній з цих характеристик.

Таблиця 4. Класифікація ступенів тяжкості стенокардії відповідно до вимог Канадської асоціації кардіологів

Ступінь	Опис ступеня тяжкості стенокардії	
I	Стенокардія лише після інтенсивного фізичного навантаження	Присутність симптомів стенокардії під час інтенсивної, швидкої чи тривалої звичної активності (ходіння чи підйом сходами).
II	Стенокардія після помірного фізичного навантаження	Незначне обмеження звичної активності, якщо вона виконується швидко, після прийому їжі, у холоді, на вітру, за впливу емоційного стресу чи протягом перших кількох годин після прокидання, але також при підйомі на пагорб, підйомі більше ніж на один проліт звичних сходинок у нормальному темпі та у нормальному стані.
III	Стенокардія після легкого фізичного навантаження	Труднощі при проходженні одного чи двох кварталів, чи при підйомі на

		один проліт сходинок у нормальному темпі та стані.
IV	Стенокардія спокою	Для провокування нападу стенокардії непотрібне фізичне навантаження.

Коментар робочої групи: Члени мультидисциплінарної робочої групи вважають найбільш повною і повністю адаптованою до української кардіологічної служби інтерпретацію класифікації стабільної стенокардії Канадської Асоціації кардіологів, яка принципово не відрізняється від поданої в даній Клінічній настанові.

Визначення ФК стабільної стенокардії напруження за класифікацією Канадської асоціації кардіологів

ФК I	Звичайна фізична активність (ходьба, підйом сходами) не провокує стенокардію. Стенокардія виникає при значних, раптових чи тривалих навантаженнях
ФК II	Незначні обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія провокується швидкою ходьбою чи підйомом сходами, фізичними навантаженнями після прийому їжі, у холодну, вітряну погоду, після емоційних стресів чи тільки в перші години після пробудження. Рівень толерантності до фізичного навантаження — ходьба більше 2 кварталів*/підйом сходами вище 1-го поверху у звичайному темпі і за нормальних умов
ФК III	Суттєві обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія виникає при подоланні відстані 1–2 квартали* по рівній поверхні чи підйомі на 1-й поверх у звичайному темпі і за нормальних умов
ФК IV	Неможливість виконувати будь-які фізичні навантаження без дискомфорту; синдром стенокардії може виникати у стані спокою

Примітка: *еквівалент 100–200 м.

3.1.1.1 Стабільна стенокардія проти нестабільної

Нестабільна стенокардія може бути представлена в одному з трьох варіантів:

- (i) стенокардія спокою, ангінозний біль типового характеру та локалізації, що виникає у стані спокою та протягом тривалих проміжків часу тривалим (>20 хв);
- 2) (ii) стенокардія, що виникла вперше – нещодавня (2 місяці) маніфестація стенокардії середнього чи тяжкого ступеня (ступінь II чи III за класифікацією канадського товариства кардіологів);
- 3) (iii) прогресуюча (така, що посилюється) – стенокардія в анамнезі, перебіг якої прогресивно погіршується на низькому пороговому значенні протягом короткого періоду часу. Ведення пацієнтів зі стенокардією з дотримання цих критеріїв обговорюється у Рекомендаціях ESC для ведення пацієнтів з ГКС.^{11,12}

Стенокардія, що виникла вперше, загалом розглядається як нестабільна стенокардія; проте, якщо стенокардія виникає вперше під час фізичного навантаження та минає у стані спокою, підозрюваний стан потрапляє під визначення ХКС, а не нестабільної стенокардії. У пацієнтів

з нестабільною стенокардією, яких віднесено до групи низького ризику, рекомендується застосовувати методи діагностики та прогностичні алгоритми, представлені у цих Рекомендаціях, щойно мине період нестабільності.¹¹

Пацієнти з групи низького ризику з нестабільною стенокардією характеризуються відсутністю рецидивів стенокардії, відсутністю ознак СН, відсутністю патологічних змін на первинній чи подальших електрокардіограмах (ЕКГ) та відсутністю підвищення рівнів тропоніну.¹¹ За таких умов рекомендується використовувати неінвазивну діагностичну стратегію перед прийняттям рішення про інвазивну стратегію. На основі наведеного вище визначення, стабільна та нестабільна стенокардія може накладатися одна на одну, і багато пацієнтів з ХКС проходять період нестабільної стенокардії.

Коментар робочої групи: пацієнти з нестабільною стенокардією потребують особливих діагностичних та терапевтичних заходів, здебільшого в умовах стаціонару. Ведення таких хворих визначено європейськими та вітчизняними рекомендаціями щодо «Гострих коронарних синдромів».

Якщо стенокардія напруження, що виникла вперше під час фізичного навантаження, не відповідає критеріям нестабільної (ФК, тривалість, частота та інтенсивність нападів), то пацієнту виставляють діагноз стабільної ІХС з подальшим проведенням відповідних діагностичних та лікувальних заходів.

3.1.1.2 Відмінність між симптомами, спричиненими епікардіальним та мікросудинними/вазоспастичним захворюванням

Відмінність між симптомами, спричиненими епікардіальним стенозом, та симптомами, спричиненими мікросудинним чи вазоспастичним захворюванням, неможливо визначити з суб'єктивною впевненістю. Покладання на діагностику ішемії чи отримання зображення анатомічної структури коронарних судин часто є неминучим для виключення обструктивної ІХС, що може бути відсутня у симптоматичних пацієнтів.^{13,14} Діагностичне обстеження для виявлення мікросудинного чи вазоспастичного захворювання обговорюється в Розділі 6 даної Клінічної настанови.

Коментар робочої групи: ІХС певний час може мати безсимптомний перебіг і дебютувати ГКС чи ІМ, а також — довготривалий доклінічний період на фоні підтвердженого коронарного атеросклерозу. Вазоспастична, мікрovasкулярна та рефрактерна стенокардія розглядаються як особливі форми хронічної ІХС. Неінвазивна візуалізація коронарних артерій у цій групі пацієнтів в українських клініках на сьогодні є неможливою в широкому сенсі. Тому члени МРГ не можуть рекомендувати неінвазивні методи візуалізації коронарних артерій всім пацієнтам з підозрою на мікрovasкулярну/вазоспастичну стенокардію.

3.1.2. Крок 2. Супутні захворювання та інші причини подібних симптомів

Перед прийняттям рішення про проведення будь-якого обстеження, треба оцінити загальний стан пацієнта, супутні захворювання та якість життя. Якщо реваскуляризація малоімовірно буде прийнятним варіантом, можна обмежитись клінічно встановленим мінімумом діагностичних заходів і розпочати належну терапію з пробним використанням антиангінальних препаратів, навіть, якщо діагноз ІХС не був підтверджений стовідсотково. Неінвазивна функціональна візуалізація ішемії може бути варіантом вибору, якщо немає

необхідності підтверджувати діагноз (*Рисунок 2*).

Якщо больовий синдром не пов'язаний з ураженням коронарних артерій (КА), показані інші методи обстеження для ідентифікації причини болю у грудях, викликаного патологією шлунково-кишкового тракту, легень, опорно-рухового апарату тощо. Проте, ці пацієнти також потребують визначення та модифікації факторів КВ ризику на основі цих рекомендацій. Для визначення довгострокового ризику дорослих осіб найчастіше використовують шкалу SCORE «Системна оцінка коронарного ризику» (www.heartscore.org)¹⁵.

Коментар робочої групи: Слід пам'ятати, що стенокардію можуть імітувати інші захворювання, які супроводжуються болем або неприємним відчуттям у грудях. Ретельно зібраний анамнез, клінічні та інструментальні дослідження допомагають у цих випадках уникнути діагностичних помилок.

3.1.3. Крок 3. Базове обстеження

Базове обстеження (обстеження першої лінії) у пацієнтів з підозрою на ІХС містить стандартні лабораторні біохімічні аналізи крові, ЕКГ у спокої, можливий амбулаторний моніторинг ЕКГ, ехокардіографію у спокої та рентгенографію ОГК у вибраних пацієнтів. Таке обстеження можна проводити в умовах поліклінічного відділення.

3.1.3.1 Біохімічні аналізи

Діагностичні лабораторні дослідження використовують для одержання інформації про можливі причини ішемії, фактори серцево-судинного ризику та для оцінки прогнозу.

Визначення рівня гемоглобіну (загальний аналіз крові) та рівнів гормонів щитоподібної залози, якщо є клінічна підозра на порушення її функції, необхідні для виявлення можливих причин ішемії.

Глюкоза плазми крові натще та глікозильований гемоглобін (HbA1c) мають визначатися у кожного пацієнта з підозрою на ІХС. Якщо на основі результатів обох аналізів неможливо зробити висновок, рекомендується проводити додатковий пероральний тест на толерантність до глюкози¹⁶. Інформація про метаболізм глюкози є важливою, оскільки добре встановлений зв'язок між цукровим діабетом (ЦД) та серцево-судинними ускладненнями. Пацієнтів із ЦД необхідно вести відповідно до специфічних Рекомендацій^{15,16}.

Ліпідний профіль, включно з рівнем загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ), також має оцінюватися у кожного пацієнта з підозрою на ІХС для встановлення профілю ризику пацієнта та визначення необхідності у лікуванні^{15,17}. Для характеристики тяжкої дисліпідемії чи подальшого спостереження за високим рівнем тригліцеридемії, рекомендується отримувати результати аналізів натще¹⁷.

Захворювання периферичних артерій (ЗПА) та порушення функції нирок збільшує вірогідність ІХС, а також має негативний вплив на прогноз¹⁸⁻²⁰. Отже, треба оцінювати вихідну функцію нирок з визначенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Також може бути доцільним визначати рівень сечової кислоти, оскільки гіперурикемія є частою супутньою патологією, і також може впливати на функцію нирок.

Якщо існує клінічна підозра на нестабільність перебігу ІХС, треба визначати рівні біохімічних маркерів ушкодження міокарда, таких як тропонін Т чи тропонін І, бажано використовуючи набори для аналізу з високою чутливістю, а ведення таких пацієнтів має відбуватися згідно з Рекомендаціями для ГКС без стійкої елевації сегменту ST¹¹. Якщо

використовуються набори для аналізу з високою чутливістю, низькі рівні тропоніну можна визначити у багатьох пацієнтів зі стабільною стенокардією. Підвищені рівні тропоніну пов'язуються з небажаними наслідками²¹⁻²⁵, а у невеликих дослідженнях було показано можливу зростаючу цінність для діагностики ІХС^{26,27}, хоча необхідні великі дослідження для підтвердження корисності систематичної оцінки у пацієнтів з підозрою на ІХС. Існує велика кількість біомаркерів, які можуть бути корисними для прогнозування (див. розділ 5), проте вони досі не мають визначеної ролі у діагностиці обструктивної ІХС.

Коментар робочої групи: У зв'язку з підвищеним ризиком КВ ускладнень пацієнти з ЦД потребують належного контролю показників глікемії та лікування згідно з чинним документом ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease (2019). Слід зазначити, що ряд сучасних протидіабетичних препаратів, за результатами масштабних клінічних досліджень мають позитивний вплив щодо запобігання КВ ускладненням, а отже рекомендовані пацієнтам з ІХС та супутнім ЦД з урахуванням відповідних індивідуальних показань та особливостей перебігу захворювань (див також розділ з медикаментозної терапії ІХС).

Коментар робочої групи: Усім пацієнтам рекомендується щорічний контроль вищезазначених лабораторних показників. Пацієнтам з сімейними дисліпідеміями, некоригованим високим рівнем ліпідів у сироватці крові, при появі небажаних реакцій у відповідь на терапію, а також якщо планується проведення інтвенційних/хірургічних втручань, за показаннями проводять додаткові лабораторні обстеження. певним групам хворих з ІХС показані визначення білкових субфракцій ліпопротеїнових часток (аполіпопротеїн А та аполіпопротеїн В), гомоцистеїну, ліпопротеїну (а), реологічних показників і маркерів запалення, таких як С реактивний протеїн (СРП), що може забезпечити додаткову інформацію для об'єктивного прогнозування КВ ризику.

Базові параметри біохімічного аналізу крові під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас	Рівень
Якщо оцінка вказує на клінічну нестабільність чи ГКС, рекомендується провести повторне визначення тропоніну, бажано з використанням наборів для аналізу з високою чутливістю чи ультрочутливих наборів для аналізу, щоб виключити ушкодження міокарда, пов'язане з ГКС ²⁸⁻²⁹	I	A
Для всіх пацієнтів рекомендується проводити такі аналізи крові:		
• Загальний аналіз крові (включно з гемоглобіном) ³⁰	I	B
• Визначення рівня креатиніну та оцінка функції нирок ^{31,32}	I	A
• Ліпідний профіль (включно з ХС ЛПНЩ) ^{33,34}	I	A
Рекомендується проводити скринінг на цукровий діабет 2 типу у пацієнтів з підозрою чи діагностовано ХКС, використовуючи HbA1c та рівень глюкози в плазмі крові натще, а також додавати пероральний тест на толерантність до глюкози, якщо неможливо зробити висновок, виходячи з результатів визначення HbA1c та глюкози в плазмі крові натще ^{16,35}	I	B
Оцінка функції щитоподібної залози рекомендується, якщо є підозра на розлади її функції.	I	C

ГКС — гострі коронарні синдроми; ХКС — хронічний коронарний синдром; HbA1c — глікозильований гемоглобін; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

3.1.3.2. Електрокардіограма у стані спокою та моніторинг пацієнтів в амбулаторних умовах

Майже століття парадигма діагностики ішемії міокарда базувалася на визначення порушень реполяризації, переважно у формі депресії сегмента ST. Таким чином, ЕКГ у спокої у 12 відведеннях лишається незамінним компонентом первинної оцінки пацієнтів з болем у грудях без очевидно некардіальної причини. Зустрічається два сценарії клінічної оцінки: (i) пацієнт без симптомів болю у грудях чи дискомфорту та (ii) пацієнт з поточними симптомами стенокардії.

Перша з двох ситуацій набагато поширеніша, і часто реєструють нормальну ЕКГ у спокої. Проте, навіть за відсутності порушень реполяризації, ЕКГ може продемонструвати опосередковані ознаки ІХС, такі як попередній ІМ (патологічні зубці Q) чи порушення провідності [переважно блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) та порушення атріовентрикулярної провідності]. Фібриляція передсердь (ФП) часто зустрічається у пацієнтів з болем у грудях (зазвичай нетипово). Депресія сегмента ST під час суправентрикулярних тахіаритмій не є прогностичною ознакою обструктивної ІХС.³⁶⁻³⁹

ЕКГ може бути вирішальною для діагностики ішемії міокарда, якщо реєструються зміни сегмента ST у динаміці під час поточного нападу стенокардії. Діагностика стенокардії Принцметала та вазоспастичної стенокардії базується на виявленні типових транзиторних підйомів чи знижень сегмента ST під час нападу стенокардії (зазвичай у спокої).

Тривалий амбулаторний моніторинг та реєстрація ЕКГ не має використовуватися замість проби з дозованим фізичним навантаженням; проте, моніторинг ЕКГ у 12 відведеннях можна розглядати у вибраних пацієнтів для встановлення нападів стенокардії без зв'язку з фізичним навантаженням. Амбулаторний моніторинг ЕКГ може виявити докази латентної ішемії міокарда у пацієнтів з ХКС, але рідко дає належну діагностичну чи прогностичну інформацію, якої не можна отримати під час стрес-тесту⁴⁰. Зміни на ЕКГ, що вказують на ішемію під час амбулаторного моніторингу ЕКГ, часто зустрічаються у жінок, хоча і не корелюють з результатами стрес-тесту⁴¹. Більш важливо, що терапевтичні стратегії, направлені на латентну ішемію, виявлену під час амбулаторного моніторингу, не продемонстрували чітких переваг для виживаності пацієнтів.^{42,43}

Коментар робочої групи: У всіх хворих з підозрою на стенокардію слід зареєструвати ЕКГ у 12 відведеннях у стані спокою. Результати цього дослідження не дозволяють з повною впевненістю стверджувати про наявність або відсутність ІХС; нормальна картина ЕКГ у стані спокою не є рідкістю навіть у хворих з дуже тяжкою стенокардією. Проте, на ЕКГ у спокої можуть визначатися такі ознаки ІХС, як вогнищеві зміни після перенесеного у минулому ІМ, або патологічний характер реполяризації міокарда. Під час ішемії міокарда на ЕКГ фіксуються зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу – сегмента ST і зубця T. Гостра ішемія зазвичай призводить до транзиторного горизонтального чи косонисхідного зниження сегмента ST та сплюснення чи інверсії зубця T. Іноді визначають підйом сегмента ST, що свідчить про більш тяжку трансмуральну ішемію міокарда. На відміну від гострого ІМ, при стенокардії всі відхилення сегмента ST швидко нормалізуються після купірування симптомів. Крім того, на ЕКГ можуть бути виявлені інші порушення, такі як ознаки ГЛШ, блокади ніжок пучка Гіса, передзбудження шлуночків, порушення ритму чи провідності. Така інформація може бути корисною у визначенні механізмів, відповідальних за виникнення болю у грудній клітці, або при виділенні підгруп хворих із підвищеним ризиком смерті або ІМ. ЕКГ може бути вирішальною для діагностики ішемії міокарда, якщо реєструються зміни сегменту ST у динаміці під час поточного нападу стенокардії. Діагностика стенокардії Принцметала та вазоспастичної

стенокардії базується на виявленні типових транзиторних підйомів чи знижень сегменту ST під час нападу стенокардії (зазвичай у спокої).

При діагностиці стабільної стенокардії ЕКГ спокою рекомендується реєструвати поза нападом болю, а також, по можливості, під час епізоду болю.

При рутинному обстеженні пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією рекомендується періодична реєстрація ЕКГ у спокої навіть у разі відсутності клінічних змін.

Електрокардіограма у спокої під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас	Рівень
ЕКГ у спокої у 12 відведеннях рекомендується всім пацієнтам з болем у грудях без очевидних некардіальних причин.	I	C
ЕКГ у спокої у 12 відведеннях рекомендується всім пацієнтам під час або відразу після нападу стенокардії, що може викликати підозру на клінічну нестабільність ІХС.	I	C
Зміни сегмента ST, зареєстровані під час суправентрикулярної тахіаритмії, не можуть використовуватися як доказ ІХС.	III	C
ІХС — ішемічна хвороба серця; ХКС — хронічні коронарні синдроми; ЕКГ — електрокардіограма. ^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості.		

Моніторинг електрокардіограми в амбулаторних умовах під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас	Рівень
Амбулаторний моніторинг ЕКГ рекомендується пацієнтам з болем у грудях та підозрою на аритмії	I	C
Питання про амбулаторну реєстрацію ЕКГ, бажано моніторинг ЕКГ у 12 відведеннях, має розглядатися у пацієнтів з підозрою на вазоспастичну стенокардію	IIa	C
Амбулаторний моніторинг ЕКГ не варто використовувати в якості рутинного обстеження пацієнтів з підозрою на ХКС	III	C

ІХС — ішемічна хвороба серця; ХКС — хронічні коронарні синдроми; ECG — електрокардіограма.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: Холтерівське моніторування не може виступати як самостійний метод для встановлення діагнозу ІХС. Зміни ЕКГ, зареєстровані під час моніторування, мають значення тільки у пацієнтів із верифікованою ІХС і за умови їх відповідності визначеним критеріям щодо ішемії міокарда (так звана формула «трьох одиниць»: горизонтальна чи косонизхідна депресія ST не менше 1 мм, не менше 80 мс від точки J, тривалість нападу не менше 1 хвилини, інтервал між епізодами ішемії не менше 1 хвилини).

Разом з тим, холтерівське моніторування ЕКГ дозволяє визначитись із частотою, тривалістю та умовами розвитку порушень серцевого ритму.

Моніторування за Холтером відіграє суттєву роль у діагностиці вазоспастичної стенокардії (Принцметала), оскільки напади болю, викликані коронароспазмом, короткочасні, мають спонтанний характер, на ЕКГ проявляються елеваціями сегмента ST і виникають у стані спокою, частіше вночі.

Метод може допомогти у визначенні безбольової ішемії міокарда, оцінити реальну тяжкість цієї форми ішемії, врахувати больові й безбольові зміни на ЕКГ, що виникають у різний час доби в амбулаторних умовах («тотальний тягар ішемії» за визначенням Р. Сohn).

Холтерівське моніторування може застосовуватись для контролю ефективності, а в деяких випадках безпечності терапії.

3.1.3.3. Ехокардіографія та магнітно-резонансна томографія у спокої

Ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) дає важливу інформацію про функцію та анатомічну структуру серця. Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) часто нормальна у пацієнтів з ІХС⁴⁴. Зниження функції ЛШ та/або регіональні порушення скоротливості стінок ЛШ можуть посилювати підозру на ішемію міокарда, а виявлені регіональні порушення відповідно до анатомічної локалізації коронарних артерій, є типовим для пацієнтів, які перенесли ІМ^{46,47}. Також сегментарні порушення скоротливості стінки можуть критично перевірятися за допомогою візуальної оцінки, а виявлення раннього систолічного розтягнення, зменшеного систолічного вкорочення чи післясистолічного вкорочення за допомогою технік візуалізації деформації (speckle-tracking ехоКГ) може бути корисним у пацієнтів з очевидно нормальною функцією ЛШ, але з клінічною підозрою на ХКС⁴⁸⁻⁵⁰. Порушення діастолічної функції ЛШ повідомлялося як рання ознака дисфункції, пов'язаної з ішемією міокарда, і також може бути характерним для мікрovasкулярної дисфункції^{51,52}.

Ехокардіографія є важливим клінічним інструментом для виключення альтернативних причин болю у грудях, що також допомагає у діагностиці супутніх серцевих захворювань, таких як клапанні вади серця, СН та більшість кардіоміопатій⁵³, але важливо пам'ятати про те, що ці захворювання часто співіснують з обструктивною ІХС. Застосування контрасту під час радіографії може бути корисним у пацієнтів з поганим акустичним вікном⁵⁴.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця може розглядатися у пацієнтів з підозрою на ІХС, якщо неможливо зробити висновки на основі ехокардіограми (з контрастуванням)⁵⁵. МРТ надає корисну інформацію про анатомічну структуру та систолічну функцію серця, подібну до ехокардіографії. За допомогою МРТ можна оцінити глобальну та регіональну функцію⁵⁶, а застосування МРТ з пізнім контрастуванням за допомогою гадолінію може виявити типові ознаки рубцювання міокарда у пацієнтів, які перенесли ІМ⁵⁷.

Оцінка функції ЛШ важлива у всіх пацієнтів для стратифікації ризиків (див. [пункт «Додаткові дані»](#), розділ 3.2), а отже вона має проводитися для всіх симптоматичних пацієнтів з підозрою на ІХС.

Ведення пацієнтів зі стенокардією чи симптомами СН зі зниженою ФВЛШ < 40 % чи помірно зниженою ФВЛШ 40-49 %, описується у розділі 4 Рекомендацій.

Коментар робочої групи: Метод магнітно-резонансної томографії у стані спокою застосовується для виявлення структурних аномалій серця та оцінки функції ЛШ. Він, за відсутності протипоказань, рекомендований пацієнтам у яких, незважаючи на застосування контрасту, трансторакальна ЕхоКГ недостатньо інформативна (як правило, у зв'язку з параметрами акустичного «вікна»).

Ехокардіографія у спокої та магнітно-резонансна томографія серця під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас ^а	Рівень ^б
Трансторакальна ехокардіографія у спокої рекомендується всім пацієнтам для: (1) Виключення альтернативної причини стенокардії. (2) Ідентифікації регіональних порушень скоротливості стінки, що вказує на ІХС.	I	B

(3) Визначення ФВ ЛШ для стратифікації ризику.		
(4) Оцінки діастолічної функції. ^{44,45,52,58}		
Варто розглянути питання про УЗД каротидних артерій, що проводиться кваліфікованими спеціалістами, щоб визначити бляшки у пацієнтів з підозрою на ХКС, без атеросклерозу в анамнезі.	Па	С
Можна розглянути питання про МРТ у пацієнтів з непереконливим результатами ехокардіографічного обстеження.	Пь	С

ІХС — ішемічна хвороба серця; ХКС — хронічні коронарні синдроми; МРТ — магнітно-резонансна томографія; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: Для хворого з ІХС зниження глобальної скоротливої функції ЛШ (ФВ ЛШ) є негативним прогностичним чинником. Навіть помірне зниження ФВ ЛШ (<50%), незалежно від інших факторів, включаючи вираженість ішемії міокарда, супроводжується зростанням ризику кардіальної смертності. За даними реєстру Coronary Artery Surgery Study (CASS) показники 12-річного виживання хворих з ФВ $\geq 50\%$, 35-49% та < 35% були, відповідно, 73%, 54% та 21% ($p < 0,0001$). У зв'язку з цим, оцінка функції ЛШ має регулярно проводитись у всіх пацієнтів з підозрою та встановленим діагнозом ІХС.

3.1.3.4. Рентгенографія органів грудної клітки

Рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) часто використовується для оцінки пацієнтів з болем у грудях. Проте, у разі ХКС, рентгенографія не несе специфічної інформації ні для діагностики, ні для стратифікації ризику. Це обстеження може іноді бути корисним під час оцінки пацієнтів з підозрою на СН.

Рентгенографія ОГК також може бути корисною у пацієнтів з легневими проблемами, що часто супроводжують ІХС, чи для виключення іншої причини болю у грудях з атиповими проявами.

Рентгенографія ОГК під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендація	Клас ^a	Рівень ^b
Рентгенографія ОГК рекомендується для пацієнтів з атиповими проявами захворювання, ознаками та симптомами СН, чи у разі підозри на патологію легень.	I	С

СН — серцева недостатність. ^aКлас рекомендацій. ^bРівень доказовості.

3.1.4. Крок 4. Оцінка передтестової ймовірності та клінічної вірогідності ішемічної хвороби серця

Використання доступних методів у діагностиці обструктивної ІХС (тобто, вірогідність того, що пацієнт має захворювання, якщо результати обстеження матимуть відхилення, та вірогідність того, що пацієнт не матиме захворювання, якщо результати обстеження будуть нормальними) залежить від поширеності захворювання у досліджуваній популяції, а, отже, вірогідності, що певний пацієнт фактично матиме ІХС.

Діагностичне обстеження є найбільш корисним, якщо вірогідність ІХС є проміжною. Якщо вірогідність висока, треба обстежити велику кількість пацієнтів, щоб знайти кілька осіб, що не мають захворювання, а негативний результат обстеження може самостійно виключити обструктивну ІХС (тобто, негативне прогностичне значення є низьким). Якщо вірогідність низька, негативний результат обстеження може виключити захворювання, але

чим нижча вірогідність, тим вища ймовірність хибнопозитивного результату обстеження (тобто, позитивний результат обстеження за відсутності обструктивної ІХС). У пацієнтів, які знаходяться на крайніх точках діапазону ймовірності, доцільно уникати діагностичного обстеження, і припустити, що пацієнт має обструктивну ІХС чи не має її, лише на основі клінічної оцінки.

На вірогідність обструктивної ІХС впливає поширеність захворювання у досліджуваній популяції, а також клінічні характеристики окремих пацієнтів. Можна використовувати просту прогностичну модель для оцінки передтестової ймовірності (ПТЙ) обструктивної ІХС на основі віку, статі та характеру симптомів⁵⁹. У попередній версії цих Рекомендацій⁶⁰ оцінка ПТЙ базувалася на даних, зібраних Genders та ін.,⁶¹ які оновили попередні дані, отримані Diamond та Forrester.⁵⁹

Цікаво, що поширеність захворювання для заданої групи за віком, статтю та характером симптомів, була нижчою ніж за даними Diamond та Forrester. Після публікації попередньої версії Рекомендацій у декількох дослідженнях було продемонстровано, що поширеність обструктивного захворювання серед пацієнтів з підозрою на ІХС є нижчою ніж у попередній версії.^{7,8,62,63}

Об'єднаний аналіз⁶⁴ трьох сучасних когорт дослідження, включно з пацієнтами, які оцінювалися стосовно підозри на ІХС,^{7,8,62} показав, що ПТЙ на основі віку, статі та симптомів становить приблизно одну третину від прогнозованого показника до моделі, що використовувалася у попередній версії Рекомендацій.^{57,62} Завищена оцінка ПТЙ є важливим чинником, що впливає на низьку діагностичну цінність неінвазивних та інвазивних обстежень. Нова підбірка ПТЙ, представлена у Таблиці 5, може значно знизити потребу у неінвазивних та інвазивних обстеженнях у пацієнтів з підозрою на стабільну ІХС. Зараз у таблицю також внесені пацієнти з задишкою, що проявляється як головний симптом. Проте, треба відмітити, що ПТЙ, представлені у Таблиці 5 (а також таблиця ПТЙ у попередній версії Рекомендацій), переважно базуються на пацієнтах з країн з низьким ризиком ССЗ, і можуть варіювати в різних регіонах та країнах.

Застосування нових ПТЙ (Таблиця 5) має важливі наслідки для направлення пацієнтів на діагностичне обстеження. Показано, що результати у пацієнтів, класифікованих за допомогою нового показника ПТЙ < 15 %, є добрими (річний ризик серцево-судинної смерті чи ІМ становить < 1 %).

У даних, отриманих з дослідження PROMISE (Багатоцентрове, проспективне, візуалізаційне дослідження для оцінки болю у грудях), 50 % пацієнтів, яких раніше відносили до групи проміжної вірогідності обструктивної ІХС, були перекласифіковані як ПТЙ < 15 % згідно з новими ПТЙ.⁶² У даних, отриманих з об'єднаного аналізу,⁶⁴ (Таблиця 5), 57 % всіх пацієнтів були класифіковані на рівні ПТЙ < 15 %.

У дослідженнях було показано, що результати у пацієнтів, класифікованих за допомогою нового показника ПТЙ < 15 %, є добрими (річний ризик серцево-судинної смерті чи ІМ становить < 1 %).^{7,62} Отже безпечно відкласти рутинне обстеження у пацієнтів з рівнем РТР < 15 %, таким чином зменшуючи кількість зайвих процедур та витрати.

Коментар робочої групи: у дослідженні PROMISE (Багатоцентрове, проспективне, візуалізаційне дослідження для оцінки болю у грудях) та інших популяційних дослідженнях з передтестової ймовірності Україна участі не приймала. З огляду на особливості поширеності ІХС, істотну різницю в тривалості життя, відмінності в системності та ефективності методів первинної профілактики серцево-судинних захворювань в Україні, ми не можемо повністю використовувати запропоновану систему класифікації за новими показниками передтестової ймовірності в реаліях клінічної практики в Україні.

У нещодавно проведених дослідженнях також було показано, що при проведенні обстежень, дійсно зареєстрована поширеність обструктивної ІХС склала < 5 % у пацієнтів з

ПТЙ < 15 % відповідно до версії Рекомендацій 2013^{7,63}. Таким чином, проведення діагностичного обстеження у пацієнтів з новим рівнем ПТЙ 5 – 15 % більш наочно відображає поточну клінічну практику і може розглядатися, зокрема, якщо симптоми вимагають уточнення^{7,63}. Побагання пацієнтів, місцеві ресурси та доступність методів обстеження, клінічна оцінка та належне інформування пацієнтів залишається важливим, коли приймається рішення про проведення неінвазивного діагностичного обстеження у окремих пацієнтів, якщо рівень ПТЙ становить 5 – 15 %, а також необхідно врахувати вищу вірогідність хибнопозитивних результатів обстеження. Можна припустити, що пацієнти з ПТЙ < 5 % мають таку низьку вірогідність захворювання, що діагностичне обстеження має проводитися лише на основі переконливих причин. Впровадження нових ПТЙ також вказує, що пацієнтів не варто рутинно направляти на проведення інвазивної оцінки, якщо клінічні чи інші дані не вказують на високу вірогідність обструктивної ІХС.

Клінічні моделі, що об'єднують інформацію про чинники ризику ССЗ, зміни на ЕКГ у спокої чи кальцифікацію коронарних судин, покращили ідентифікацію пацієнтів з обструктивною ІХС порівняно лише з віком, статтю та симптомами^{3,7,60,65-68}. Отже, присутність чинників ризику ССЗ (таких як сімейний анамнез ССЗ, дисліпідемії, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, паління та інші побутові чинники), що збільшують вірогідність обструктивної ІХС, можуть використовуватися як модифікатори оцінки ПТЙ. Якщо доступна інформація про зубець Q, зміни сегменту ST чи зубця T на ЕКГ, дисфункцію ЛШ, що вказує на ішемію, а також результати ЕКГ з фізичним навантаженням чи інформація про накопичення кальцію у коронарних судинах, отримана за допомогою комп'ютерної томографії, її можна використовувати для покращення оцінки ПТЙ обструктивної ІХС^{3,69}. Зокрема, відсутність кальцію у коронарних судинах (бал 0 за шкалою Агатстона) пов'язується з низькою поширеністю обструктивної ІХС (< 5 %) та низьким ризиком смерті чи нелетального ІМ (річний ризик < 1 %) ^{69,70}. Проте, необхідно відмітити, що візуалізація кальцію у коронарних судинах не виключає стенозу коронарної судини, спричиненого некальцифікованим атеросклеротичним ураженням, і незавжди присутність кальцію у коронарних артеріях є предиктором обструктивної ІХС⁶⁹.

Таблиця 5. Передтестова ймовірність обструктивної ішемічної хвороби серця у 15815 симптоматичних пацієнтів згідно з віком, статтю та характером симптомів в об'єднаному аналізі⁶⁴ сучасних даних^{7,8,62}

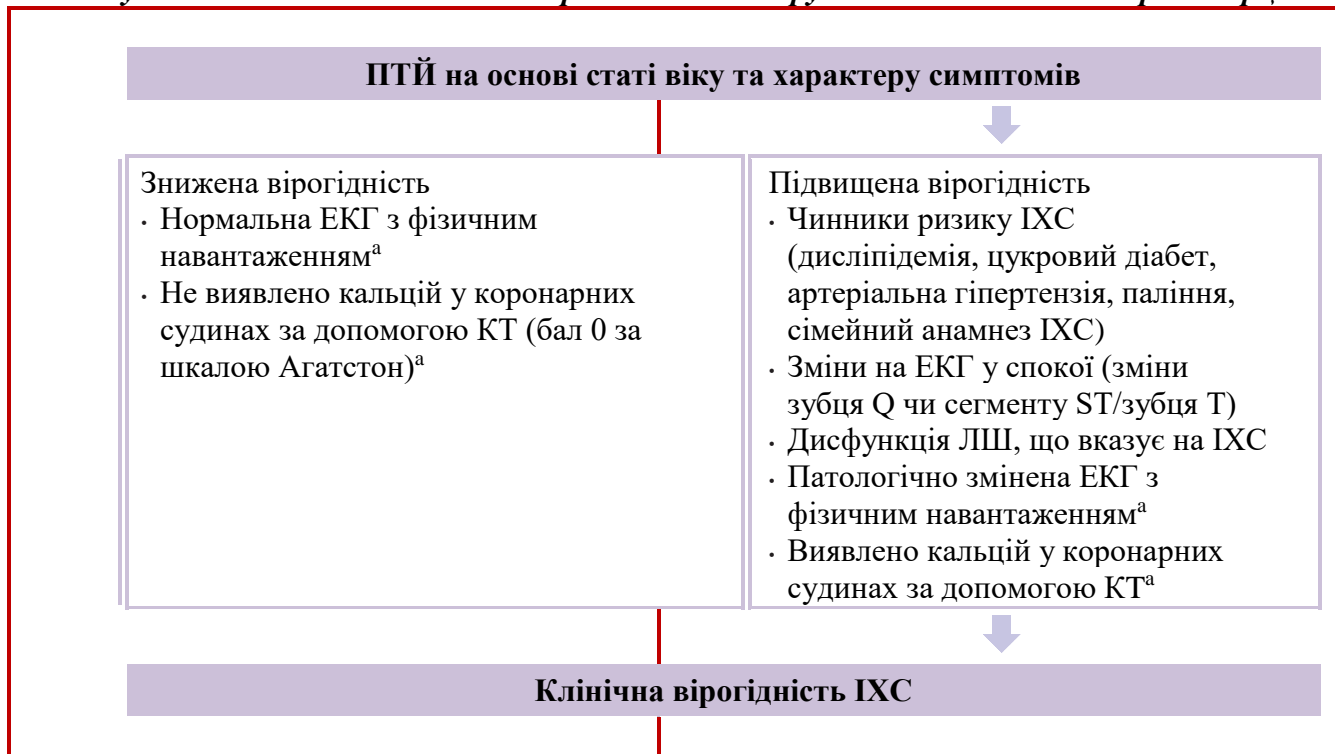
Вік	Типова стенокардія		Атипична стенокардія		Неангінальний біль		Задишка	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
30–39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40–49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50–59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	20 %	9 %
60–69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	14 %
70+	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

ІХС – ішемічна хвороба серця; ПТЙ – передтестова ймовірність.

^aДодатково до класичних класів за Diamond та Forrester, включають пацієнтів лише з задишкою чи з задишкою в якості основного симптому. Ділянки, виділені темно-зеленим кольором, вказують на групи, де найбільш корисним є неінвазивне обстеження (ПТЙ > 15 %). Ділянки, виділені світло-зеленим кольором, вказують на групи з передтестовою ймовірністю ІХС 5 – 15 %, де обстеження для діагностики може розглядатися після оцінки загальної клінічної вірогідності, базуючись на модифікаторах ПТЙ, представлених на [Рисунку 3](#).

Хоча оптимальне використання зазначених факторів для покращення оцінки ПТЙ досі не встановлене, їх необхідно враховувати додатково до ПТЙ на основі віку, статі та характеру симптомів для визначення загальної клінічної вірогідності обструктивної ІХС, як підсумовано на *Рисунку 3*. Це особливо важливо при покращенні оцінки вірогідності ІХС у пацієнтів з ПТЙ 5–15 % на основі віку, статі та характеру симптомів.

Рисунок 3. Визначення клінічної вірогідності обструктивної ішемічної хвороби серця



ІХС — ішемічна хвороба серця; КТ — комп'ютерна томографія, ССЗ — серцево-судинні захворювання, ЕКГ — електрокардіограма, ЛШ — лівий шлуночок; ПТЙ — передтестова ймовірність.

Коментар робочої групи: У даній Клінічній настанові суттєво змінена модель визначення передтестової ймовірності (ПТЙ) ІХС. Це пов'язано з тим, що за даними ряду сучасних досліджень щодо пацієнтів з підозрою на ІХС, попередня модель (рекомендації 2013 р) надавала суттєво завищені показники вірогідності захворювання. Використання нового формату (Рисунок 3) визначення ПТЙ ІХС передбачає суттєве зниження потреби у непотрібних неінвазивних та інвазивних обстеженнях хворих, які за розрахунками мають низьку ймовірність обструктивного ураження коронарних артерій. У частини пацієнтів з ІХС напади задихки при виконанні фізичних навантажень – давно відомий клінічний еквівалент стенокардії. Оновлена таблиця паралельно з симптоматикою, пов'язаною з болем у грудній клітці, включає також і «задихку», як головний симптом. Разом з тим, європейські експерти зауважують, що запропонована модель ПТЙ, як чинна, так і попередня базуються на даних країн з відносно низькою поширеністю ІХС, тому вони не виключають можливі варіації у різних регіонах та країнах. Варто підкреслити, що значні відмінності в значеннях ПТЙ ІХС можуть бути обумовлені не тільки зміною контингенту хворих та клінічних проявів стенокардії в сучасних умовах (зокрема, під впливом різних фармакологічних засобів), але і суб'єктивною оцінкою больового синдрому лікарями (в результаті недостатньо ретельного збору анамнезу та покладання на інструментальну діагностику). В Україні дослідження щодо ПТЙ ІХС ніколи не проводились, що значно ускладнює об'єктивну оцінку зазначеного показника. Проте, ми рекомендуємо впровадження у клінічну практику ПТЙ ІХС, починаючи з первинної ланки медичної допомоги, з метою оптимізації стратегії щодо подальших діагностичних та терапевтичних заходів для кожного пацієнта.

3.1.5. Крок 5. Вибір відповідних обстежень

У пацієнтів, у яких реваскуляризація є недоцільною через супутню патологію та загальну якість життя, діагностика ІХС може проводитися клінічно і необхідна лише фармакотерапія. Якщо діагноз ІХС неточний, буде доцільно встановити діагноз, використовуючи неінвазивну функціональну візуалізацію ішемії міокарда перед початком лікування (*Рисунок 2*).

У пацієнта з високою клінічною вірогідністю ІХС, симптомами, що не відповідають на фармакотерапію чи типовою стенокардією при низькому рівні фізичних навантажень, та первинною клінічною оцінкою (включно з ехокардіографією та, у вибраних пацієнтів, ЕКГ з фізичним навантаженням), що вказує на високий рівень ускладнень, доцільним буде проведення інвазивної коронарографії (ІКАГ) без подальшого діагностичного обстеження. За таких умов, показання до реваскуляризації має базуватися на належному інвазивному підтвердженні гемодинамічної значущості стенозу^{71,72}.

У інших пацієнтів, у яких неможливо виключити ІХС на основі лише клінічної оцінки, рекомендується проводити неінвазивні діагностичні обстеження для встановлення діагнозу та оцінки ризику ускладнень. В останніх Рекомендаціях пропонується використовувати неінвазивну функціональну візуалізацію чи візуалізацію анатомічних структур, з використанням коронарної КТ ангіографії (КТА) в якості первинного діагностичного обстеження ІХС.

3.1.5.1. Функціональні неінвазивні методики обстеження

Функціональні неінвазивні методики обстеження для діагностики обструктивної ІХС створені для виявлення ішемії міокарда через зміни на ЕКГ, патологічну рухливість стінок під час стресової МРТ серця чи стресової ехокардіографії, або перфузійні зміни, визначені за допомогою однофотонної емісійної КТ (ОФЕКТ), позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), ехокардіографії з контрастуванням чи МРТ серця з контрастуванням. Ішемія може провокуватися фізичним навантаженням чи фармакологічними пробами, наприклад, посиленою роботою міокарда та потребою у кисні, чи гетерогенністю у перфузії міокарда при вазодилатації. Неінвазивні функціональні обстеження пов'язуються з високою точністю виявлення обструктивного коронарного стенозу, порівняною з інвазивними функціональними обстеженнями [резерв фракційного кровотоку (ФРК)]⁷³. Проте, необструктивний атеросклероз коронарних судин, не пов'язаний з ішемією, не верифікується за допомогою функціонального обстеження, а, у разі негативних результатів функціонального обстеження, пацієнти підлягають модифікації чинників ризику на основі загально застосовуваних шкал та рекомендацій щодо ризиків.

3.1.5.2. Анатомічна неінвазивна оцінка

Анатомічна неінвазивна оцінка шляхом візуалізації просвіту та стінок коронарних артерій з використанням внутрішньовенного контрастування, може проводитися з коронарною КТ ангіографією, що забезпечує високу точність для виявлення обструктивного стенозу коронарних артерій, перевіреного за допомогою ІКАГ, оскільки обидва методи обстеження базуються на візуалізації анатомічних структур. Проте, стенози, оцінені візуально як 50–90 %, не обов'язково будуть функціонально значущими, тобто, вони не завжди спричиняють ішемію міокарда^{73,74}. Отже, неінвазивні чи інвазивні функціональні обстеження рекомендуються для подальшої оцінки ангіографічного стенозу, виявленого за допомогою коронарної КТ ангіографії, чи інвазивної ангіографії, якщо стеноз дуже високого ступеня (діаметр стенозу > 90 %) не виявлено під час інвазивної ангіографії. Присутність чи відсутність необструктивного коронарного атеросклерозу під час коронарної КТА надає прогностичну інформацію і може використовуватися для встановлення напрямку профілактичної терапії⁷⁵. У дослідженні SCOT-HEART (Шотландське дослідження за допомогою КТА) продемонстровано значно нижчу частоту комбінованої кінцевої точки

серцево-судинної смерті чи нелетального ІМ (2,3 проти 3,9 % протягом 5-річного періоду подальшого спостереження) у пацієнтів, у яких коронарну КТ ангіографію проводили додатково до рутинного обстеження, що переважно складалося з ЕКГ з фізичним навантаженням.⁶ У інших рандомізованих, проспективних клінічних дослідженнях було показано, що діагностичне обстеження за допомогою коронарної КТ пов'язується з клінічними результатами, подібними до функціональної візуалізації у пацієнтів з підозрою на ІХС^{4,6,76}. У пацієнтів з поширеною ІХС, коронарна КТА, доповнена ФРК на основі КТ, була не менш ефективною ніж ІКАГ з ФРК для прийняття рішень та ідентифікації цілей для реваскуляризації⁷⁷.

Коментар робочої групи: У Європейських рекомендаціях 2019 р суттєво переглянуто алгоритм неінвазивної діагностики ІХС. Для первинної діагностики захворювання у якості основних рекомендовані комп'ютерна томографічна (КТ) – коронароангіографія (КАГ) чи візуалізаційні функціональні методи. ЕКГ-тести з навантаженням отримали за класом рекомендацій - статус Ів. Тобто укладачі європейського документу передбачають можливість їх використання у виключних випадках, якщо недоступні інші неінвазивні чи інвазивні методи дослідження. Позиція європейських експертів стає зрозумілою з огляду на те, що інформативність того чи іншого методу діагностики ІХС, визначається показниками його чутливості та специфічності. Навантажувальні ЕКГ-проби мають невисоку чутливість — 45–50 %, зате високу специфічність — 85–90 %. Це означає, що хоча здорові особи рідко демонструють «позитивні» результати навантажувальних ЕКГ-проб, приблизно кожен другий пацієнт з обструктивним ураженням коронарних артерій може мати хибно негативний тест. КТ-ангіографія та візуалізаційні методи (ПЕТ, ОФЕКТ, стрес-ЕХОКГ тощо), характеризуються значно вищою чутливістю при збереженні високої специфічності. Наприклад, для КТ-ангіографії показник чутливості становить – 90 %, а специфічності — 82 %.

Разом з тим, враховуючи реальні можливості вітчизняної медицини, відсутність відповідного обладнання у більшості медичних закладів, особливо первинного та вторинного рівнів, недостатню кількість фахівців належної кваліфікації, а також високу вартість зазначених досліджень, вважаємо за доцільне за показаннями рекомендувати навантажувальні ЕКГ тести (ВЕМ та тредміл) для підтвердження діагнозу ІХС. Враховуючи фізіологічність, простоту виконання, доступність та достатню безпечність цих тестів, вони мають беззаперечні показання (клас І у європейських рекомендаціях 2019) для оцінки толерантності до фізичних навантажень, визначенні реакції артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень, додаткових симптомів, обумовлених ішемією, аритмій, а також для стратифікації КВ ризику пацієнтів.

Слід підкреслити, що діагностичні можливості як візуалізаційних методів, так і стрес-ЕКГ, значною мірою залежать від якості технічного виконання досліджень та кваліфікованої інтерпретації отриманих даних.

3.1.5.3. Роль електрокардіографії з фізичним навантаженням

ЕКГ з фізичним навантаженням мала меншу діагностичну цінність порівняно з візуалізаційними обстеженнями, а також мала обмеження щодо виключення обструктивної ІХС.⁷³ З моменту публікації попередньої версії європейських Рекомендацій, у ряді рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) порівнювались результати діагностичних стратегій на основі ЕКГ тестів з фізичним навантаженням та візуалізаційних діагностичних обстежень^{6,78,79} щодо клінічних наслідків. Ці дослідження продемонстрували, що додаткове застосування коронарної КТ^{5,6,78,80} чи функціональної візуалізації⁷⁹ покращує діагностику захворювання, дозволяє прицільно застосовувати профілактичну терапію та хірургічні/ендоваскулярні втручання, що в результаті призводить до потенційного зниження ризику ІМ порівняно з ЕКГ тестами. Деякі, хоча і не усі, реєстрові дослідження також показали подібну користь стосовно використання візуалізаційних діагностичних обстежень

у пацієнтів у повсякденній клінічній практиці.^{81,82} Отже, чинні європейські Рекомендації для діагностики обструктивної ІХС пропонують використання візуалізаційних діагностичних методів замість ЕКГ з фізичним навантаженням.

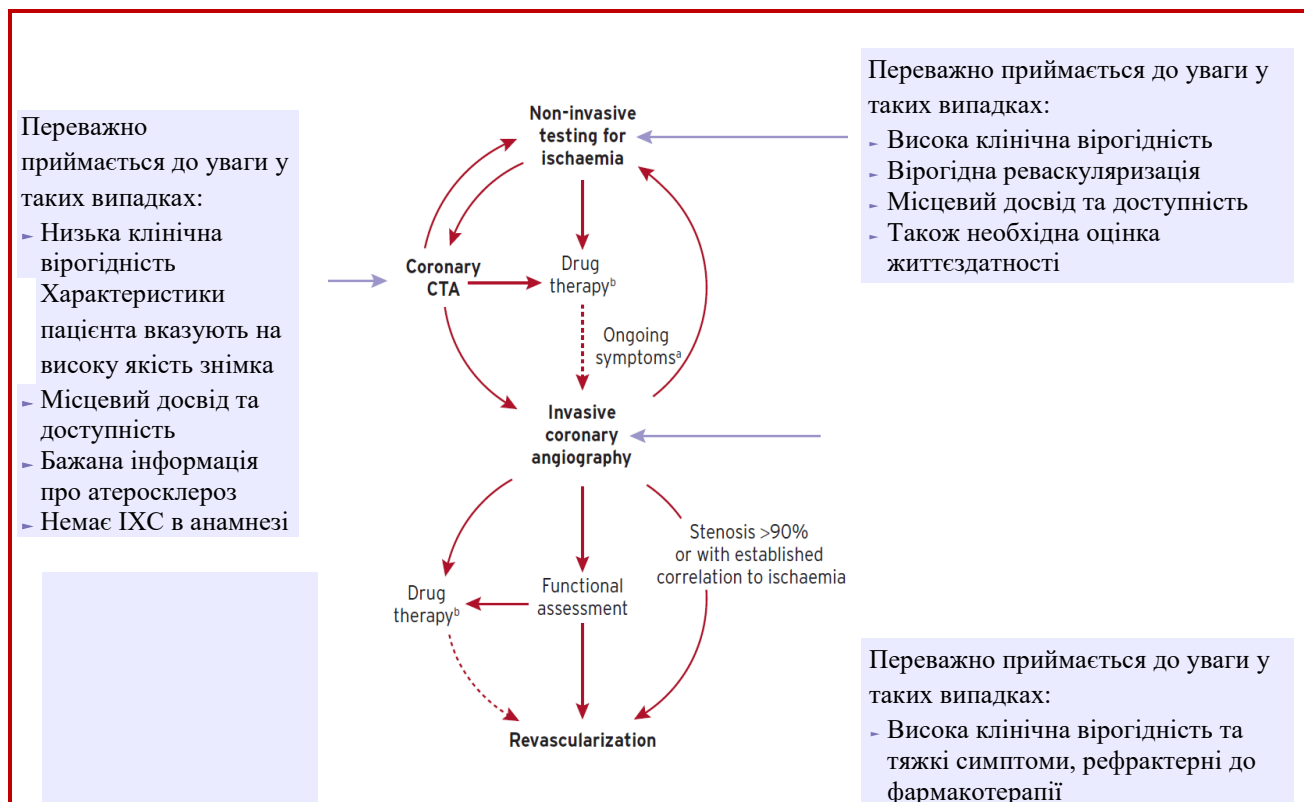
ЕКГ тести з фізичним навантаженням розглядаються для діагностики обструктивної ІХС в якості альтернативи у тих випадках, коли візуалізаційне обстеження недоступне, пам'ятаючи про ризик хибнонегативних та хибнопозитивних результатів такого обстеження^{73,83}. Тести з фізичним навантаженням не мають діагностичної цінності у пацієнтів з патологічними змінами на ЕКГ, що заважають інтерпретації сегмента ST під час стресу (зокрема, БЛНПГ, штучний водій ритму, синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта, депресія сегмента ST $\geq 0,1$ мВ у спокої, а також при використанні препаратів наперстянки). Тести з фізичним навантаженням надають клінічно корисну інформацію, що доповнює оцінку змін на ЕКГ у стані спокою, а також цінну прогностичну інформацію.

Отже, питання про використання тестів з фізичним навантаженням може розглядатися у вибраних пацієнтів для доповнення клінічної оцінки симптомів, змін сегмента ST, толерантності до фізичного навантаження, аритмій, відповіді артеріального тиску (АТ) та ризику ускладнень.

Коментар робочої групи: Інформація стосовно проведення діагностичних проб з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) наводиться у додатку 1 за рекомендаціями «Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association» (2013) та Клінічною настановою «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2016). Діагностична цінність ЕКГ проб з ДФН підвищується при урахуванні клінічних симптомів захворювання (наявність типової стенокардії), а також за умов належного проведення тестування.

3.1.5.4. Вибір діагностичних обстежень

Для встановлення діагнозу обструктивної ІХС можна використовувати функціональні чи анатомічні обстеження. Резюме основних діагностичних шляхів надається на Рисунок 4. Для прийняття рішення про реваскуляризацію необхідна інформація про анатомічну структуру та ішемію.



- Типова стенокардія з низьким рівнем фізичного навантаження та клінічна оцінка, включно з ЕКГ з фізичним навантаженням, вказує на високий ризик ускладнень
- Дисфункція ЛШ, що вказує на ІХС

Рисунок 4. Основні діагностичні шляхи у симптоматичних пацієнтів з підозрою на обструктивну ішемічну хворобу серця. Залежно від клінічного стану та обсягу послуг у сфері охорони здоров'я, обстеження пацієнта може починатися з одного з трьох варіантів: неінвазивне обстеження, коронарна комп'ютерна томографічна ангіографія чи інвазивна коронарографія. На кожному шляху збирається функціональна та анатомічна інформація для інформування про належний діагноз та стратегію лікування. Модифікація чинників ризику має розглядатися у всіх пацієнтів. ІХС— ішемічна хвороба серця; КТА— комп'ютерна томографічна ангіографія, ЕКГ— електрокардіограма, ЛШ— лівий шлуночок. ^aРозглянути питання про мікросудинну стенокардію. ^bАнтиангінальні препарати та/або модифікація чинників ризику.

3.1.5.5. Вплив клінічної ймовірності на вибір діагностичних обстежень

Кожен метод неінвазивного діагностичного обстеження має певний діапазон клінічної ймовірності обструктивної ІХС, коли користь його застосування буде максимальною. Співвідношення вірогідностей різних випробувань становить корисний параметр їхньої здатності вірно класифікувати пацієнтів, і може використовуватися для покращення вибору найбільш корисних обстежень для будь-якого конкретного пацієнта.^{73,84} Враховуючи клінічну вірогідність обструктивної ІХС та співвідношення вірогідності конкретного обстеження, можна оцінювати післятестову вірогідність обструктивної ІХС після проведення такого обстеження. Використовуючи цей підхід можна оцінювати оптимальні діапазони клінічної вірогідності для кожного методу обстеження, коли можна змити класифікацію пацієнта з проміжної на низьку чи високу післятестову ймовірність ІХС (Рисунок 5).⁷³

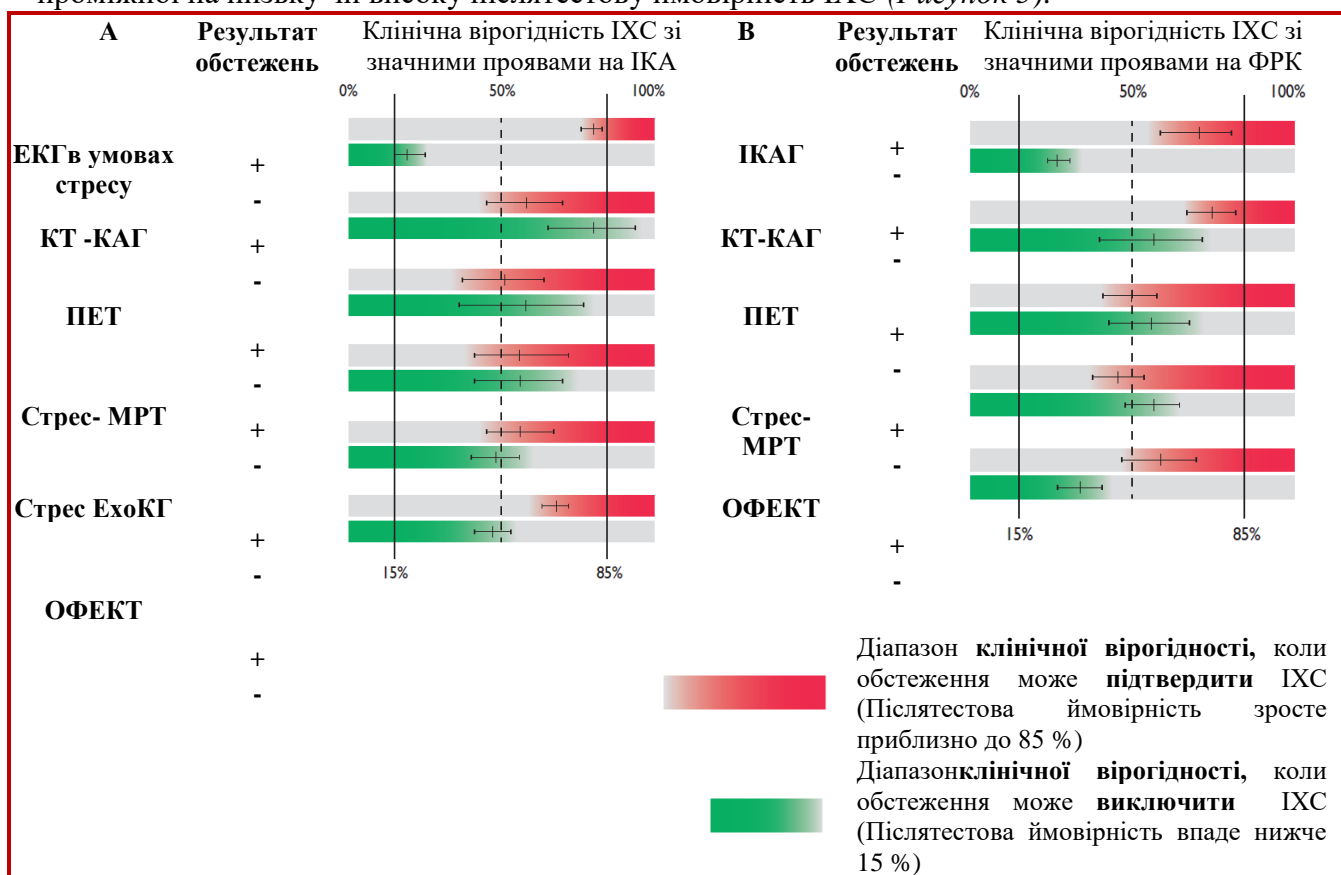


Рисунок 5. Діапазони клінічної ймовірності ІХС, коли обстеження може підтвердити чи виключити

обструктивну ІХС. (А) Еталонний стандарт — це функціональна оцінка з використанням резерв фракційного кровотоку. Варто відмітити у (В), що дані стресової ехокардіографії та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії є більш обмеженими, ніж у разі використання інших технік. Перехрести відмічають середні значення та 95 % довірчі інтервали. Рисунок за матеріалами Knuuti *та ін.* ІХС — ішемічна хвороба серця; МРТ — магнітно-резонансна томографія серця; КТ-КАГ — комп'ютерна томографічна ангиографія; ЕКГ — електрокардіограма; ФРК — фракційний резерв кровотоку; ІКАГ — інвазивна коронарографія; ПЕТ — позитронно емісійна томографія; ОФЕКТ — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія.

Коронарній КТА надається перевага у пацієнтів з нижчим показником клінічної вірогідності ІХС, без попереднього діагнозу ІХС та з характеристиками, пов'язаними з високою вірогідністю гарної якості знімків. Вона виявляє субклінічний коронарний атеросклероз, але також може точно виключати анатомічно та функціонально значущу ІХС (Рисунок 5). Метод має вищу точність, коли проводиться обстеження популяцій з низькою клінічною вірогідністю.⁸⁵ Дослідження, що оцінюють результати після коронарної КТ-КАГ, на сьогодні переважно включають пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю.^{4,5}

Неінвазивні функціональні обстеження для виявлення ішемії зазвичай мають кращу потужність для проведення диференційної діагностики. У випробуваннях результатів, функціональні візуалізаційні обстеження пов'язувалися з меншою кількістю направлень на подальшу ІКАГ, порівняно зі стратегіями анатомічної візуалізації.^{55,76,86} Перед прийняттям рішення про реваскуляризацію, у більшості пацієнтів необхідна функціональна оцінка (неінвазивна чи інвазивна). Отже, функціональному неінвазивному обстеженню можна віддавати перевагу у пацієнтів на вищому кінці діапазону клінічної вірогідності, якщо реваскуляризація вірогідна чи, якщо у пацієнта раніше діагностували ІХС.

У пацієнтів, у яких є підозра на ІХС, але, які мають дуже низьку клінічну вірогідність ($\leq 5\%$) захворювання, необхідно виключити інші серцеві причини болю в грудях та скоригувати серцево-судинні чинники ризику на основі бальної оцінки ризиків. У пацієнтів з повторними, неспровокованими нападами симптомів стенокардії, переважно у спокої, варто подумати про вазоспастичну стенокардію, провести її діагностику та призначити належне лікування (див. розділ 6).

Окрім діагностичної точності та клінічної вірогідності, вибір неінвазивного методу обстеження залежить від інших характеристик пацієнта, місцевого досвіду та доступності методу обстеження. Деякі діагностичні обстеження можуть проводитися краще у одних пацієнтів порівняно з іншими. Наприклад, нерегулярна частота серцевих скорочень та наявність поширеної кальцифікації коронарних судин пов'язується з підвищеною вірогідністю недіагностичної якості знімків після коронарної КТА, і цей метод не рекомендується у таких пацієнтів.⁸⁵ Ехокардіографія в умовах стресу чи перфузійна візуалізація ОФЕКТ може поєднуватися з динамічним обстеженням з фізичним навантаженням, і цьому методу має віддаватися перевага, якщо додаткова інформація, отримана під час обстеження з фізичними навантаженням (наприклад, толерантність до фізичного навантаження чи відповідь частоти серцевих скорочень), вважатиметься вадливою. ЕКГ з фізичним навантаженням можна використовувати для діагностики у разі патологічних змін на ЕКГ, що заважають оцінці ішемії. Ризики, пов'язані з різними діагностичними методами обстежень, мають зважуватися порівняно з користю для пацієнта.⁸⁷ Наприклад, вплив іонізуючого випромінювання, пов'язаного з коронарною КТА та ядерною перфузійною візуалізацією, має враховуватися, особливо у молодих осіб.⁸⁷ Аналогічно, треба враховувати протипоказання до фармакологічних стресорів та контрастних речовин (йодовмісні контрастні засоби та контрастні засоби з гадолінієм). Якщо обстеження використовується належним чином, клінічна користь від точної діагностики та терапії є вищою, ніж передбачуваний ризик самого обстеження.⁸⁷

Коментар робочої групи: Загалом, неінвазивні візуалізаційні стрес-методи мають високу діагностичну точність щодо визначення обструктивної ІХС. Вони цілком співставні з даними інвазивного тестування (включно з оцінкою фракційного резерву кровотоку (ФРК), оскільки

обидві групи методик оцінюють функціональну значущість ураження коронарних артерій. Негативні результати візуалізаційного стрес-тесту зводять до мінімуму ймовірність гемодинамічно значущих стенозів ($\text{ФРК} \leq 0.80$).

3.1.5.6. Інвазивні методи обстеження

Для діагностичних потреб ІКАГ необхідна лише у пацієнтів з підозрою на ІХС у разі непереконливого неінвазивного обстеження чи, у виняткових випадках, у пацієнтів певних професій через регуляторні питання.⁸⁸

Коментар робочої групи: Інвазивна коронарографія (ІКАГ) може використовуватися з метою діагностики коронарної хвороби серця частіше, ніж ми припускаємо. На сьогодні існує розгалужена мережа нових відділень інтервенційної кардіології, в якій працюють сертифіковані фахівці - інтервенційні кардіологи (проводяться курси спеціалізації з інтервенційної кардіології). Інвазивні діагностичні процедури у повноцінно обстежених пацієнтів можуть «легко» перейти до лікувального втручання, що безумовно може підвищити ефективність інвазивної діагностики та лікування для кожного пацієнта.

Проте, ІКАГ може бути показана, якщо неінвазивна оцінка вказує на високий ризик КВ ускладнень, щоб визначити варіанти реваскуляризації.⁸⁸

Зокрема, для пацієнтів з високою клінічною вірогідністю ІХС та симптомами, що не реагують на фармакотерапію, чи пацієнтів з типовою стенокардією і низькою толерантністю до фізичного навантаження, та у випадках, коли початкова клінічна оцінка вказує на високий ризик КВ ускладнень, рання КАГ без попередньої неінвазивної стратифікації ризику, може бути доцільною для ідентифікації ушкоджень, що потенційно підлягають реваскуляризації (Рисунок 4). Інвазивна функціональна оцінка має доповнювати ІКАГ, особливо у пацієнтів з коронарним стенозом 50–90 % чи полісудинним ураженням, враховуючи поширені розбіжності між ангіографічною та гемодинамічною тяжкістю коронарного стенозу.⁸⁹⁻⁹¹ Систематичне інтегрування ІКАГ з ФРК продемонструвало зміни у стратегії ведення 30–50 % пацієнтів, що підлягають проведенню планової ІКАГ.^{92,93}

Коментар робочої групи: Не викликає жодних сумнівів, що аналіз інвазивної коронарної фізіології (ФРК/iwFR) необхідно проводити за наявності показань. На жаль, на сьогодні, цей фактор може бути недостатньо реалізований в клініках України через відсутність необхідного обладнання. У випадках, якщо в клініках існує можливість застосування сучасних методик внутрішньосудинної діагностики, необхідно використовувати цю можливість для ефективної діагностики гемодинамічної значущості звужень в коронарних артеріях.

Методи, що використовуються для проведення ІКАГ, значно покращилися, що сприяло зменшенню частоти ускладнень зі швидким завершенням процедури. Особливо це стосується ІКАГ, що проводиться через променевою артерію.⁹⁴ Об'єднана частота серйозних ускладнень, пов'язаних з рутинною діагностичною катетеризацією стегнової артерії — переважно кровотеча, що вимагає госпіталізації — досі становить 0,5–2 %.⁹⁵ Об'єднана частота смерті, ІМ чи інсульту становить 0,1–0,2 %.⁹⁶ ІКАГ не має проводитися у пацієнтів зі стенокардією, які відмовилися від інвазивних процедур та реваскуляризації, які не є кандидатами на термінове через шкірне коронарне втручання (ПКВ) чи аорто-коронарне шунтування (АКШ), чи у яких не очікується, що реваскуляризація покращить прогноз, функціональний статус чи якість життя. Інтракоронарні техніки для діагностичної оцінки анатомії коронарних судин коротко згадуються у [Додаткових даних](#) в цьому документі.

Коментар робочої групи: Для обґрунтованого призначення ІКАГ необхідно враховувати усі дані пацієнта, включаючи ретельний збір анамнезу, фізикальний огляд, результати неінвазивних досліджень. Найбільш виправданим вважається проведення ІКАГ хворим з

високою ймовірністю обструктивної ІХС, високим КВ ризиком, можливістю подальших реваскуляризаційних процедур. Важливим є рішення самого пацієнта та його розуміння наступних кроків у стратегії лікування. Визначення показників ФРК та *iFR* при стенозах <90% суттєво впливає на оцінку гемодинамічної значущості ураження КА і, відповідно, на потребу в ендovasкулярному/хірургічному лікуванні. Показники ФРК ≤ 0.80 та *iFR* ≤ 0.89 розглядаються як незалежні маркери високого ризику КВ ускладнень. Для прогнозу щодо виживання хворих з ІХС важливе значення також має визначення функції ЛШ за даними вентрикулографії.

У хворих з низьким КВ ризиком проведення ІКАГ вважається недоцільним, оскільки отримані результати, як правило, не впливають на прогноз захворювання та вибір терапії.

Застосування діагностичних візуалізаційних обстежень під час встановлення первинного діагнозу у симптоматичних пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас	Рівень
Неінвазивна функціональна візуалізація для діагностики ішемії міокарда чи коронарна КТА рекомендується в якості первинного обстеження для діагностики у симптоматичних пацієнтів, у яких неможливо виключити обструктивну ІХС лише на основі клінічної оцінки ^{4,5,55,73,78-80} .	I	B
Рекомендується, щоб вибір початкових неінвазивних діагностичних обстежень базувався на клінічній вірогідності ІХС та інших характеристиках пацієнтів, що впливають на обстеження, місцевому досвіді та доступності методів обстеження.	I	C
Рекомендується проводити функціональну візуалізацію ішемії міокарда, якщо за допомогою коронарної КТА було показано ІХС сумнівної функціональної значущості чи діагноз не було встановлено ^{4,55,73} .	I	B
Інвазивна коронарографія рекомендується як альтернативне обстеження для діагностики ІХС у пацієнтів з високою клінічною вірогідністю, тяжкими симптомами, рефрактерними до терапії, чи типовою стенокардією і низькою толерантністю до навантаження та клінічною оцінкою, що вказує на високий ризик ускладнень. Має бути доступна інвазивна функціональна оцінка для визначення стенозів перед реваскуляризацією, окрім випадків дуже високого ступеня (діаметр стенозу >90 %) ^{71,72,74} .	I	B
Варто розглянути питання про інвазивну коронарографію з доступністю інвазивної функціональної оцінки для підтвердження діагнозу ІХС у пацієнтів з неясним діагнозом при неінвазивному обстеженні ^{71,72} .	IIa	B
Варто розглянути питання про коронарну КТА в якості альтернативи інвазивній ангіографії, якщо інше неінвазивне обстеження сумнівне чи недиагностичне.	IIa	C
Не рекомендується проводити коронарну КТА у разі поширеної кальцифікації коронарних судин, нерегулярного серцевого ритму, значного ожиріння, неспроможності виконувати команди із затримкою дихання чи будь-яких інших станів, що роблять малоімовірними гарну якість знімків.	III	C
Визначення кальцію у коронарних судинах для ідентифікації осіб з обструктивною ІХС методом КТ не рекомендується	III	C

ІХС — ішемічна хвороба серця; КТА — комп'ютерна томографічна ангіографія.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

^cЕхокардіографія в умовах стресу, магнітно-резонансна томографія серця в умовах стресу, однофотонна емісійна КТ чи позитронно-емісійна томографія.

^dХарактеристики, що визначають здатність до фізичного навантаження, вірогідність гарної якості знімків, очікуваний вплив опромінення та ризику чи протипоказання.

Коментар робочої групи: *Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження та оптико-когерентна томографія - діагностичні методики, які суттєво доповнюють ІКАГ. Вони дозволяють візуалізувати поверхні та структури атеросклеротичних бляшок, визначити стан судинної стінки навколо них, виявити тромбоз КА. Особливого значення ці методи набувають за наявності ураження стовбуру ЛКА, бляшок складної конфігурації, ексцентричних стенозів, які проблематично кількісно оцінити при використанні звичайних КАГ проєкцій.*

Застосування електрокардіографії у спокої під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
ЕКГ з фізичним навантаженням рекомендується для оцінки толерантності до фізичного навантаження, симптомів, аритмії, відповіді артеріального тиску та ризику ускладнень у вибраних пацієнтів. ^c	I	C
Можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням в якості альтернативного обстеження для підтвердження чи виключення ІХС, коли недоступна неінвазивна візуалізація. ^{73,83}	IIb	B
Можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням у пацієнтів, які отримують лікування, для оцінки контролю симптомів та ішемії.	IIb	C
ЕКГ з фізичним навантаженням не рекомендується для проведення діагностики у пацієнтів з депресією сегменту ST $\geq 0,1$ мВ на ЕКГ в спокої чи у пацієнтів, які приймають препарати наперстянки.	III	C

АТ — артеріальний тиск; ІХС — ішемічна хвороба серця; ЕКГ — електрокардіограма.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

^cКоли ця інформація матиме вплив на діагностичну стратегію чи ведення пацієнта.

3.1.6. Крок 6. Оцінка ризику ускладнень

Рекомендується проводити оцінку ризику ускладнень у кожного пацієнта, якого обстежують стосовно підозри на ІХС, чи у пацієнта з вперше діагностованою ІХС, оскільки це має серйозний вплив на терапевтичні рішення. Процес стратифікації ризику необхідний для ідентифікації пацієнтів групи високого ризику, які отримають користь від ревазуляризації додатково до зменшення симптомів. Стратифікація ризику ускладнень зазвичай базується на оцінках, що використовуються для встановлення діагнозу ІХС.

Усі пацієнти мають проходити стратифікацію ризику серцево-судинних ускладнень з використанням клінічної оцінки, оцінки функції ЛШ за допомогою ЕКГ у спокої та, у більшості випадків, неінвазивної оцінки ішемії чи анатомічної структури коронарних судин. Хоча діагностичне значення ЕКГ з фізичним навантаженням обмежене⁷³, поява депресії сегменту ST при низькому фізичному навантаженні у поєднанні з симптомами (стенокардія чи задишка), ектопічні шлуночкові комплекси чи аритмії і патологічна відповідь АТ є маркерами високого ризику серцевої смертності. Пацієнти з типовою стенокардією та систолічною дисфункцією ЛШ, що вказують на ІХС, також мають високий ризик серцевої смертності⁹⁷⁻¹⁰⁰. Пацієнти з типовою стенокардією та систолічною дисфункцією ЛШ, що вказують на ІХС, також мають високий ризик серцевої смертності.¹⁰¹ ІКАГ для стратифікації ризику буде необхідна лише у вибраних групах пацієнтів, а додаткове значення ФРК може знадобитися для відповідної стратифікації ризику

ускладнень (Рисунок 4). Оцінка ризиків у пацієнтів з СН та дисфункцією ЛШ, безсимптомних пацієнтів з встановленою ІХС та у пацієнтів з рецидивуючими симптомами після попереднього коронарного втручання обговорюється у відповідних розділах 4 та 5.

Таблиця 6. Визначення високого ризику ускладнень для різних методів обстежень у пацієнтів з встановленим діагнозом ІХС¹⁰²⁻¹⁰⁴

ЕКГ з фізичним навантаженням	Серцево-судинна смертність > 3 % на рік згідно з оцінкою тредміл-тесту за Дюком
ОФЕКТ чи ПЕТ перфузійна візуалізація	Площа ішемії ≥ 10 % міокарда лівого шлуночка
Стрес- ЕхоКГ	> 3 з 16 сегментів з стрес-індукованою гіпокінезією чи акінезією
МРТ	≥ 2 з 16 сегментів зі стресовим перфузійним дефектом чи ≥ 3 добутамін-індукованих дисфункціональних сегментів
КТА чи ІКАГ	Трисудинне ураження без проксимальних стенозів, ураження стовбуру ЛКА чи проксимальної частини передньої низхідної гілки лівої вінцевої артерії
Інвазивні функціональні методи обстеження	ФРК $\leq 0,8$, iwFR $\leq 0,89$

КТА — комп'ютерна томографічна ангіографія; МРТ — магнітно-резонансна томографія серця; ЕКГ — електрокардіограма; ФРК — фракційний резерв кровотоку; ІКАГ — інвазивна коронарографія; iwFR — миттєвий градієнт тиску в області стенозу у безхвильовий період (миттєвий резерв кровотоку); ЛКА - ліва коронарна артерія; ПЕТ — позитронно-емісійна томографія; ОФЕКТ — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія.

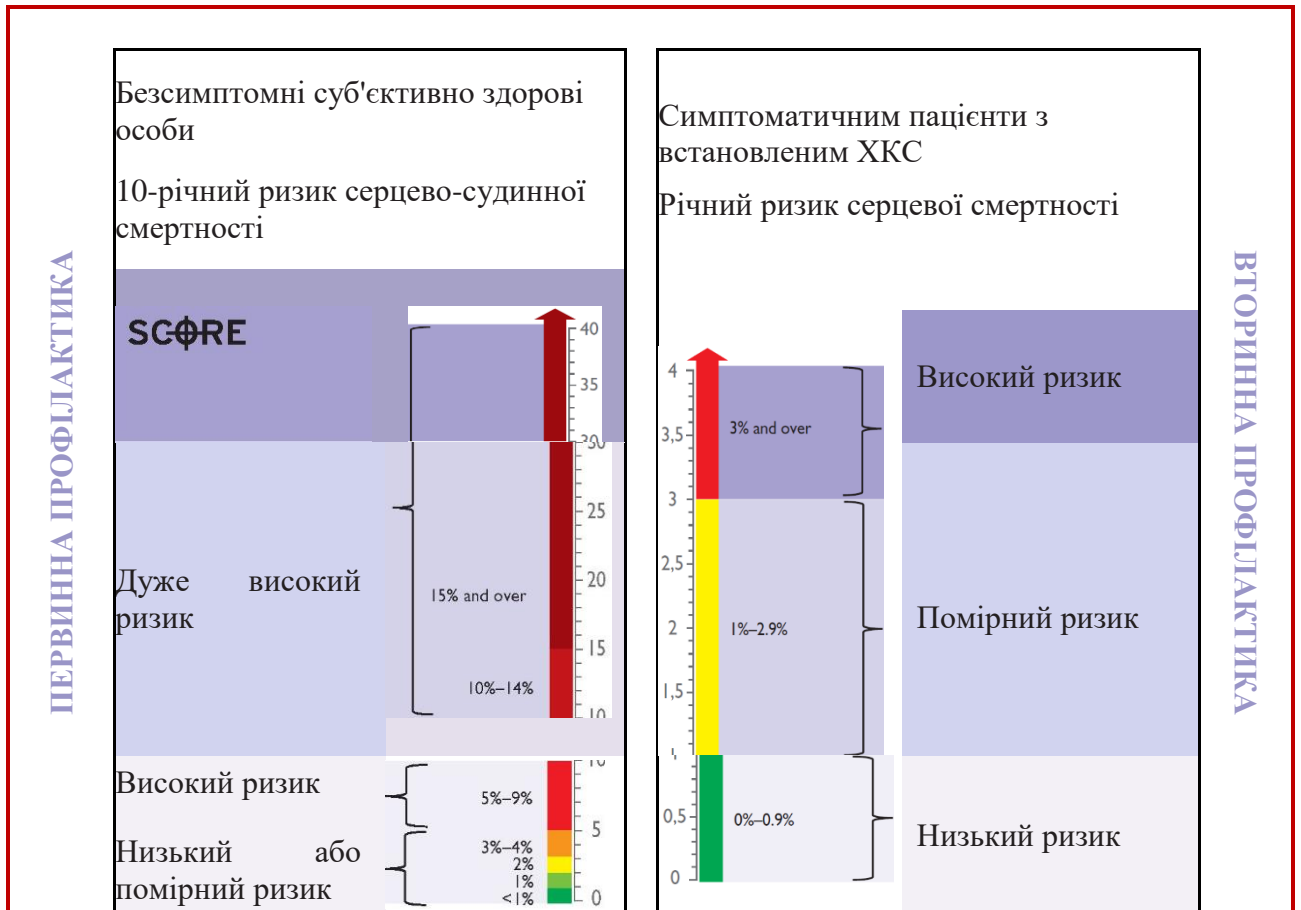


Рисунок 6. Порівняння оцінок ризику суб'єктивно здорових пацієнтів без симптомів (первинна профілактика) та пацієнтів з встановленою ІХС (вторинна профілактика). Треба відмітити, що у безсимптомних пацієнтів (панель зліва), за шкалою SCORE визначається 10-річна серцево-судинна смертність, в той час як у симптоматичних пацієнтів (панель справа) оцінюється річна серцева смертність. SCORE — системна оцінка коронарного ризику.

3.1.6.1. Визначення рівнів ризику

У пацієнтів з діагностованою ХКС ризик річної серцевої смертності використовується для описання ризику ускладнень. Як і в попередній версії Рекомендацій⁶⁰, високий ризик ускладнень визначається як частота серцевої смертності > 3 % на рік, а низький ризик - як частота серцевої смертності < 1 % на рік. Визначення високого ризику ускладнень на основі результатів діагностичних обстежень у симптоматичних пацієнтів чи пацієнтів з діагностованою ХКС показані у *Таблиці 6*.

Важливо пам'ятати, що рівень ризику щодо ІХС відрізняється від оцінки ризику на основі SCORE у безсимптомних осіб без цукрового діабету, які є суб'єктивно здоровими (див. розділ 7). Шкала SCORE визначає 10-річну серцево-судинну смертність у безсимптомних осіб. Відмінності у цих інструментах оцінки ризику та шкалах проілюстровані на *рисунок 6*. Результати різних методів обстеження, що відповідають високому ризику ускладнень, представлені у *таблиці 6* і обговорюються більш детально у пункті [«Додаткові дані»](#) (розділи 1.1 та 1.2).¹⁰²⁻¹⁰⁴ Відсутність симптомів та ознак ішемії за результатами неінвазивних досліджень свідчать про низьку вірогідність КВ ускладнень¹⁰⁵.

Рекомендації стосовно оцінки ризику

Рекомендації	Класа	Рівень
Стратифікація ризику рекомендується на основі клінічної оцінки та результатів діагностичного обстеження, що первинно застосовується для діагностики ІХС. ^{6,75,102,103}	<i>I</i>	<i>B</i>
Ехокардіографія у спокої рекомендується для кількісного визначення функції ЛШ у всіх пацієнтів з підозрою на ІХС.	<i>I</i>	<i>C</i>
Стратифікація ризику, бажано з використанням стресової візуалізації чи КТА (якщо це дозволяє місцевий досвід та доступність методу), чи, в якості альтернативи, з використанням ЕКГ з фізичними навантаженням (якщо пацієнт може переносити значне фізичне навантаження і ЕКГ придатна для ідентифікації ішемічних змін), рекомендується у пацієнтів з підозрою чи вперше діагностованою ІХС. ^{6,75,102,106}	<i>I</i>	<i>B</i>
У симптоматичних пацієнтів з клінічним профілем високого ризику рекомендується проводити ІКАГ, доповнену інвазивним фізіологічним методом (ФРК), для стратифікації серцево-судинного ризику, зокрема, якщо симптоми неналежно реагують на фармакотерапію і для покращення прогнозу розглядається питання про реваскуляризацію. ^{104,107}	<i>I</i>	<i>A</i>
У пацієнтів з легкими чи відсутніми симптомами рекомендується проводити ІКАГ, доповнену інвазивним фізіологічним методом (ФРК/iwFR), якщо вони отримують фармакотерапію, і у яких неінвазивна стратифікація ризику вказує на високий ризик ускладнень і для покращення прогнозу розглядається питання про реваскуляризацію. ^{104,107}	<i>I</i>	<i>A</i>
Питання про ІКАГ, доповнену інвазивним фізіологічним методом (ФРК), має розглядатися для стратифікації ризиків у пацієнтів з непереконливими чи	<i>IIa</i>	<i>B</i>

суперечливими результатами неінвазивного обстеження. ⁷⁴		
Якщо для стратифікації ризику ускладнень доступна КТА, треба провести додаткову стресову візуалізацію перед направленням пацієнта з невеликою кількістю/відсутністю симптомів для проведення ІКАГ. ^{108,109}	<i>IIa</i>	<i>B</i>
Ехокардіографічна оцінка глобальної поздовжньої деформації надає додаткову інформацію до ФВ ЛШ і може розглядатися, якщо ФВ ЛШ становить > 35 %. ^{110,114}	<i>IIb</i>	<i>B</i>
Внутрішньосудинне УЗД може розглядатися для стратифікації ризику у пацієнтів з проміжним стенозом стовбуру ЛКА. ^{115,116}	<i>IIb</i>	<i>B</i>
ІКА не рекомендується винятково для стратифікації ризику.	<i>III</i>	<i>C</i>

ІХС — ішемічна хвороба серця; КТА — комп'ютерна томографічна ангиографія; ЕКГ — електрокардіограма; ФРК — фракційний резерв кровотоку; ІКАГ — інвазивна коронарографія; iwFR — миттєвий градієнт тиску в області стенозу у безхвильовий період; ЛКА – ліва коронарна артерія; ЛШ — лівий шлуночок; ФВ ЛШ — фракція викиду ЛШ.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: Стратифікація KB ризику проводиться на основі усього комплексу клінічних та діагностичних обстежень. Вона обов'язкова для пацієнтів як із вперше встановленим, так і відомим діагнозом ІХС. Виявлення хворих високого ризику передбачає їх направлення на ІКАГ/ реваскуляризацію міокарда, а також, за показаннями, перегляд стратегії медикаментозного лікування (призначення додаткових антиангінальних препаратів, подвійної антитромбоцитарної терапії тощо). Вибір методів, за якими проводиться стратифікація KB ризику, залежить від ПТІ ІХС і результатів первинного обстеження. У хворих з низькою і помірно ймовірністю обструктивної ІХС на початковому етапі рекомендовані неінвазивні тести, доступні за технічним оснащенням і наявністю кваліфікованих спеціалістів. За результатами проби з ДФН на тредмілі визначається індекс Duke, що включає щорічну смертність та ризик обструктивного ураження КА. Для його розрахунку необхідні наступні параметри тредміл-тесту: амплітуда максимальної депресії сегмента ST під час навантаження, значення порогового показника MET та інформація про наявність стрес-індукованої стенокардії. Обчислити індекс Duke можна, скориставшись відповідним калькулятором за електронною адресою: <http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>.

Пацієнтам, яких віднесено до категорії високого ризику на початку обстеження, або тим, у кого високий KB ризик був виявлений під час первинних неінвазивних тестів, показано проведення ІКАГ з подальшою реваскуляризацією міокарда.

3.2. Контроль способу життя

3.2.1. Загальні принципи ведення хворих з ІХС

Загальні принципи ведення пацієнтів з CCS націлені на полегшення симптомів та покращення прогнозу шляхом застосування належних препаратів та втручань, а також на контроль чинників ризику, включно зі способом життя. Оптимальна фармакотерапія у дослідженні COURAGE (Дослідження для оцінки клінічних наслідків при реваскуляризації та лише фармакотерапії) об'єднувала стимулювання дотримання призначеного лікування, консультування стосовно способу життя та підтримку для контролю чинників ризику, пов'язаних зі способом життя, за що відповідали медсестри, які спеціалізуються на цих питаннях.¹¹⁷ Досягнення оптимального ведення пацієнтів може бути найкращим чином виконане багатопрофільною командою, що може надати індивідуалізовану та гнучку підтримку пацієнтам.

Показники результативності лікування, що повідомляються пацієнтами, можуть надати відповідну та систематичну інформацію про симптоми, функціонування та проблеми

пацієнтів. Показники результативності лікування, що повідомляються пацієнтами, все ширше послідовно впроваджуються в сферу охорони здоров'я, і було показано, що вони покращують надання клінічної допомоги та враження пацієнтів, зв'язок між постачальниками послуг та пацієнтами (включно з чутливими особами), зберігаючи час на консультування та покращуючи задоволеність постачальників послуг.¹¹⁸

3.2.2. Зміна способу життя та контроль факторів ризику

Дотримання звичок здорового способу життя знижує ризик подальших серцево-судинних ускладнень та смертності та є додатковим методом для належної вторинної профілактичної терапії. Рекомендації та заходи щодо способу життя більш детально описані у Рекомендаціях 2016 ESC щодо профілактики CVD у клінічній практиці.¹⁵ Чинники способу життя є важливими, а дотримання здорових звичок (включно з припиненням паління, рекомендованою фізичною активністю, здоровим харчуванням та підтримкою здорової ваги; див. [Таблицю 7](#)) значно знижує ризик майбутніх серцево-судинних ускладнень та смерті, навіть, у разі контролю за доказовою вторинною профілактичною терапією та процедурами.¹¹⁹⁻¹²² Користь можна побачити вже через 6 місяців після ап індексного явища.¹¹⁹

Постачальники первинної ланки медичних послуг мають відігравати важливу роль у профілактиці. У групі надання первинної допомоги кластеру EUROACTION рандомізованого випробування продемонстровано, що програма надання первинної допомоги, що координується медичними сестрами, була більш ефективною, щоб допомогти пацієнтам досягнути правильного способу життя та цільових показників чинників ризику, ніж звичайна допомога.¹²³ Практикуючі медичні сестри у Нідерландах виявилися так само ефективними, як і лікарі загальної практики щодо зниження серцево-судинного ризику в іншому рандомізованому дослідженні.¹²³

Таблиця 7 Рекомендації стосовно способу життя для пацієнтів з хронічними коронарними синдромами

Характеристики здорового способу життя	Рекомендації
Відмова від куріння	Використання фармакологічних та поведінкових стратегій, щоб допомогти пацієнтам кинути палити. Уникати пасивного куріння.
Здорове харчування	Дієта з високим вмістом овочів, фруктів та цільнозернових продуктів. Обмеження насичених жирів до <10% у загальному раціоні. Обмеження алкоголю до <100 г / тиждень або 15 г / добу.
Фізична активність	Щодня - 30 - 60 хвилин помірних фізичних навантажень. Якщо це неможливо, то слід пам'ятати, що навіть нерегулярні фізичні вправи є корисними.

Характеристики здорового способу життя	Рекомендації
Здорова вага	Досягнути та підтримувати здорову вагу тіла ($< 25 \text{ кг} / \text{м}^2$). За потреби знизити вагу за рахунок контролю калорійності харчування та оптимізації фізичної активності.
Інші	<ul style="list-style-type: none"> • Прийом ліків за призначенням • Статева активність має низький ризик для стабільних пацієнтів з ІХС, у яких симптоматика не провокується невеликими чи помірними фізичними навантаженнями.

3.2.2.1. Куріння

Припинення паління покращує прогноз у пацієнтів з ХКС, включно зі зниженням показника смертності на 36 % для тих, хто кинув палити.¹²⁴ Заходи щодо стимулювання припинення паління об'єднують короткі поради, консультування та поведінкові втручання, а також фармакотерапію, включно з замісною терапією нікотином. Також пацієнти мають уникати пасивного паління.

Короткі поради, порівняно з відсутністю лікування, подвоюють вірогідність припинення паління в короткий термін, але більш інтенсивні поради та підтримка (поведінкові втручання, підтримка по телефону чи заходи з самопомоги) є більш ефективними, ніж короткі поради, особливо, якщо це триває більше 1 місяця.^{125,126} Всі форми замісної терапії нікотином, бупропіоном та вареникліном більш ефективно збільшують вірогідність припинення паління ніж контроль, а поєднання поведінкового та фармакологічного підходу є ефективним та дуже рекомендованим.¹²⁵ Мережевий мета-аналіз 63 клінічних досліджень (включно з вісьмома дослідженнями у пацієнтів з ССЗ) не виявив збільшення частоти основних серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із замісною терапією нікотином, бупропіоном та вареникліном.¹²⁷ Замісна терапія нікотином пов'язувалася з незначними ускладненнями, такими як аритмія та стенокардія, і виявилось, що бупропіон має захисний ефект проти основних небажаних серцево-судинних явищ.¹²⁷ Використання електронних цигарок вважається альтернативою традиційним цигаркам зі знизеним ризиком, але вони не є нешкідливими. Більш нові пристрої можуть доставляти більше нікотину, а електронні цигарки виділяють інші складники, такі як карбоніли та дрібні і ультрадрібні частинки.¹²⁸ Хоча у попередніх системних оглядах було виявлено обмежені та невідповідні докази того, що електронні цигарки (переважно пристрої першого покоління) є корисними, щоб допомогти відмовитися від паління, порівняно з плацебо чи замісною терапією нікотином, у нещодавно проведеному клінічному дослідженні було виявлено, що електронні цигарки є більш ефективними для відмови від паління, ніж замісна терапія нікотином.¹²⁹⁻¹³³ У цьому рандомізованому випробуванні серед 886 осіб, які палять, ті, кого розподілили до групи електронних цигарок, продемонстрували 1-річний показник відмови від паління 18 % проти 9,9% у групі замісної терапії нікотином [відносний ризик 1,83; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,30–2,58; $P < 0,001$].¹³³

Коментар робочої групи: лікарський засіб бупропіон станом на 11.05.2021 в Україні не зареєстрований.

Коментар робочої групи: Щодо електронних сигарет, які нині набувають безпрецедентної популярності та вважаються альтернативою традиційному палінню, постає цілий ряд питань. Достеменно невідомо, чи насправді електронні цигарки можуть більш ефективно допомогти кинути палити порівняно з плацебо чи нікотин замісною терапією, але фахівці вважають, що вони можуть наносити пряму шкоду здоров'ю людини. Не виключено, що, як і звичайні сигарети, електронні можуть викликати рак легенів, сечового міхура та КВ захворювання. Лікарі з американського штату Іллінойс у 2019 р оприлюднили данні про симптоми «ліпної пневмонії», спричиненої вдиханням маслянистих речовин, які містяться у рідинах з пристроїв для куріння. На той момент у США було зареєстровано більше 500 випадків легеневої патології, пов'язаних з використанням електронних цигарок (вейпінгом), десять осіб померли. З'явилися також дані, що вплив електронних цигарок залежить від структури пристрою, його потужності, застосованих рідин, нікотину, інших складових, а також від індивідуальних звичок щодо паління.

Під час клінічних зустрічей з особами, які палять, клініцисти мають дотримуватися правила «п'яти А»: запитати про паління (ask about smoking), порекомендувати кинути палити (advise to quit), оцінити готовність кинути палити (assess readiness to quit), допомогти кинути палити (assist with smoking cessation) (фармакологічна підтримка та направлення на поведінкове консультування) та встановити подальше спостереження (arrange follow-up) (Рисунок 7).



Рисунок 7. Правило «5А» для відмови від паління

3.2.2.2. Харчування та вживання алкоголю

Нездорове харчування має значення для розвитку та прогресування ІХС. Навпаки, перехід на здорове харчування дозволяє знизити смертність і ризик КВ ускладнень¹³⁴ (характеристики рекомендованого харчування детально представлені у таблиці 8).

Підкреслюється значення середземноморської дієти, збагаченої фруктами, овочами, бобовими, клітковиною, поліненасиченими жирами, горіхами та рибою, з уникненням чи

обмеженням рафінованих вуглеводів, червоного м'яса, молочних продуктів та насичених жирів.^{135,138}

Незначне та помірне вживання алкоголю (1-2 дози на день) не призводить до підвищення ризику ІМ. Разом з тим, за даними мета-аналізу 83 проспективних досліджень, які включали інформацію щодо ~ 600 тисяч учасників, підвищення тижневої дози алкоголю > 100г супроводжувалось зростанням загальної та КВ смертності¹³⁹. Аналіз «Global Burden of Disease 1990-2016» засвідчив про мінімальний ризик смерті та інвалідності за умови невживання алкоголю взагалі¹⁴⁰.

Коментар робочої групи: Однією з найбільш збалансованих та корисних для здоров'я людини визнана середземноморська дієта. З 2010 року вона відноситься до світової культурної спадщини ЮНЕСКО і вважається універсальною для профілактики більшості сучасних «хвороб цивілізації», зокрема ІХС та інших КВ захворювань, цукрового діабету, деяких видів раку, хвороби Альцгеймера тощо. Ця дієта багата свіжими продуктами, переважно рослинного походження (фрукти, овочі, горіхи, бобові, цільнозернові продукти, оливкова олія, а також трави та спеції замість солі для покращення смакових якостей їжі), її неможливо уявити без морської риби та морепродуктів, що містять поліненасичені омега-3 жирні кислоти. У помірній кількості дієта передбачає споживання м'яса птиці, яєць та нежирних молочних продуктів. З огляду на здорове харчування пацієнтам з ІХС рекомендовано обмежувати використання рафінованих вуглеводів, червоного м'яса, продуктів, до складу яких входять насичені, а особливо транс жири.

3.2.2.3. Контроль ваги

Надлишкова маса тіла і ожиріння є факторами ризику КВ захворюваності та смертності. Ожиріння асоціювалось із коротшою загальною тривалістю життя, а надмірна вага - з розвитком КВ захворювань у більш ранньому віці¹⁴³. Визначені як нормальні показники маси тіла становлять: індекс маси тіла (ІМТ) - 20-25 кг/м²; окружність талії (ОТ) ≤ 94 см для чоловіків (< 90 см для чоловіків, що мешкають у Південній Азії та Азії) та ≤80 см для жінок. ОТ вважається маркером центрального ожиріння і тісно корелює з розвитком КВ захворювань та цукрового діабету. У пацієнтів з ІХС схуднення, що супроводжувалось нормалізацією ваги тіла, призводило до зменшення ризику несприятливих клінічних наслідків¹⁴⁴. На теперішній час немає цілком визначених рекомендацій, яким продуктам варто надавати перевагу у дієті для схуднення, з більш жорстким обмеженням жирів чи вуглеводів. У дослідженні Gardner *et al*¹⁴⁵ рандомізовані групи пацієнтів, які дотримувались рекомендованого дієтичного режиму, схудли приблизно однаково, незалежно від того, чи був це варіант з низьким вмістом жирів, чи вуглеводів. Позитивний результат також не залежав від генотипу пацієнтів та базової секреції інсуліну. Отже, обґрунтованою можна визнати рекомендацію щодо контролю загальної калорійності дієти, яка дозволить утримувати нормальну вагу тіла, з ІМТ <25 кг/м².

Таблиця 8 Рекомендації щодо здорового харчування

Рекомендовано:
<i>Збільшення у раціоні фруктів та овочів (≥200 г окремо для овочів та фруктів на добу).</i>
<i>35–45 г клітковини на добу, бажано з цільних злаків.</i>
<i>Помірне споживання горіхів (30 г на добу, не підсолених).</i>

<i>Рекомендовано:</i>
<i>1–2 порції риби на тиждень (одна зі страв має бути з маслянистої риби).</i>
<i>Обмежене вживання нежирного м'яса, молочних продуктів із зниженим вмістом жирів та рідких рослинних олій.</i>
<i>Насичені жири мають становити < 10 % від загальної калорійності; їх доцільно замінити поліненасиченими жирами.</i>
<i>Вживати якомога менше трансненасичених жирів (< 1 % від загальної калорійності), бажано не використовувати їх після термічної обробки</i>
<i>≤5–6 г солі на добу.</i>
<i>Обмежене вживання алкоголю (до ≤ 100 г/тиждень чи < 15 г/добу).</i>
<i>Уникати висококалорійних продуктів, наприклад, безалкогольних напоїв з цукром.</i>

3.2.2.4. Фізична активність

Фізичні вправи вважаються «політаблеткою» завдяки своїм численним корисним ефектам стосовно серцево-судинних чинників ризику та фізіології серцево-судинної системи.^{146,147} Фізичні вправи покращують перебіг стенокардії завдяки покращенню доставки кисню до міокарду, а збільшення здатності до фізичного навантаження є незалежним прогностичним чинником покращення виживаності серед чоловіків та жінок з ХКС, навіть серед тих, хто дотримується режиму доказової терапії.^{122,147,148}

Кожне збільшення пікового споживання кисню під час фізичного навантаження на 1 мл/кг/хв пов'язувалося зі зниженням серцево-судинної та загальної смертності на 14–17 % у жінок та чоловіків.¹²²

Рекомендації стосовно фізичної активності у пацієнтів з ХКС — 30–60 хв аеробної активності помірної інтенсивності ≥5 днів на тиждень.¹⁴⁷ Навіть нерегулярна фізична активність у вигляді дозвілля, знижує ризик смертності серед пацієнтів, які раніше вели сидячий спосіб життя¹⁴⁹, а підвищення активності пов'язується з нижчою серцево-судинною смертністю.¹⁵⁰ Пацієнтів, які раніше вели сидячий спосіб життя, треба стимулювати виконувати вправи по 30–60 хвилин протягом більшості днів, переконувати у корисності вправ та інформувати про те, що робити, якщо стенокардія виникла під час фізичної активності. Вправи з опором підтримують м'язову масу, силу та функціональність, а аеробна активність має користь щодо чутливості до інсуліну та контролю рівня ліпідів та АТ.

Коментар робочої групи: *Пацієнтам з гострим ІМ, АКШ або стентуванням в анамнезі, хворим із супутньою компенсованою хронічною серцевою недостатністю (СН) слід поступово переходити від помірних до більш інтенсивних аеробних вправ тривалістю 30 хвилин ≥ 3 разів на тиждень. Звичайно, пацієнти мають бути поінформовані, що необхідно робити, якщо під час фізичних навантажень виникає стенокардія.*

3.2.2.5. Кардіологічна реабілітація

Кардіологічна реабілітація на основі фізичних навантажень стабільно демонструвала ефективність щодо зменшення серцево-судинної смертності та частоти госпіталізацій,

порівняно з відсутністю фізичного навантаження у пацієнтів з ІХС, в ця користь продовжує зберігатися і надалі.¹⁵¹⁻¹⁵³ Більшість пацієнтів, які проходять кардіологічну реабілітацію, направляються на неї після гострого МІ чи після реваскуляризації, при цьому 0–24 % пацієнтів направляються з приводу ХКС у 12 країнах Європи.¹⁵⁴ Важливо, що користь від кардіологічної реабілітації настає в усіх діагностичних категоріях.¹⁵¹⁻¹⁵³

Коментар робочої групи: В Україні подібна статистика відсутня.

3.2.2.6. Соціально-психологічні чинники

Пацієнти з захворюваннями серця мають вдвічі підвищений ризик порушень настрою та тривожності, порівняно з людьми без захворювань серця.^{155,156} Психологічний стрес, депресія і тривожність асоціюються з гіршим перебігом захворювання і часто заважають змінити стиль життя та дотримуватись рекомендацій лікаря щодо терапії. У Профілактичних рекомендаціях ESC пропонується оцінювати соціально-психологічні чинники ризику.¹⁵ У клінічних дослідженнях було показано, що використання комплексу психотерапевтичних заходів та відповідної фармакотерапії не тільки ефективно усувають клінічні прояви депресії та тривожності, але ймовірно зменшують кардіальні ускладнення та смертність¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

Коментар робочої групи: Депресія може вважатись доведеним фактором ризику щодо клінічного перебігу та прогнозу ІХС, незалежно від її генезу. Вперше асоціацію між наявністю депресії та ризиком смерті від КВ ускладнень продемонстрували у 70-х роках 20-сторіччя датські епідеміологи у пацієнтів з маньякально-депресивним психозом. Існує також обернена залежність – пацієнти із захворюваннями серця удвічі частіше страждають від розладів настрою, тривожності та депресії. Визначений зв'язок між депресією та ІХС не залежить від гендерної приналежності, віку та місця проживання. Більше того, ризик щодо ІХС безпосередньо визначається тяжкістю депресії і зростає до 2 разів при мінімальних її проявах та у 3-5 разів при великих депресивних розладах. Значення вказаної асоціації співставне із загальноновизнаними факторами КВ ризику, такими як куріння чи гіперліпідемія. Не виключена роль характерологічних особливостей та темпераменту людини (тип D) у патогенезі обох патологій. За даними Stetkiewicz A et al найчастіше ІХС та депресія розвиваються у індивідумів, які здатні відчувати і придушувати негативні емоції, уникаючи соціальних контактів. Існують докази, що соціальна ізоляція та недостатність соціальної підтримки є незалежними факторами щодо розвитку та прогнозу ІХС.

Часто депресія у поєднанні з ІХС залишається непоміченою, оскільки пацієнт не скаржиться на психічні розлади. У таких випадках хворих турбують порушення сну, підвищена втомлюваність, вегетативна симптоматика тощо. У зв'язку з цим, міжнародні та вітчизняні Клінічні настанови рекомендують обов'язково оцінювати психологічні/стресові фактори ризику у пацієнтів з хронічною ІХС.

3.2.2.7. Зовнішні фактори

Забруднювачі повітря входять до 10 основних факторів ризику глобальної смертності. Вони підвищують ризик ІМ, так само, як госпіталізації та смерті від серцевої недостатності, інсульту, аритмії.¹⁶⁰ Тому пацієнти з ХКС мають уникати перевантажених транспортом і забруднених місць. Рекомендовані спеціальні пристрої для очищення повітря (високоєфективні фільтри) у приміщеннях, а також відповідні респіратори № 95 чи маски під час перебування в загазованих місцях.¹⁶⁰ Шум також підвищує ризик КВ захворювань.¹⁶¹ Отже пацієнти мають бути обізнані щодо зовнішніх несприятливих факторів, які підвищують ризик захворюваності та КВ ускладнень.

3.2.2.8. Сексуальна активність

Пацієнти з ХКС часто хвилюються про серцево-судинний ризик, пов'язаний зі статевою активністю та/або мають статева дисфункцію.¹⁶² Ризик виникнення раптової смерті чи гострого ІМ дуже низький, якщо статева активність відбувається з стабільним партнером у знайомому оточенні без стресу чи надмірного вживання їжі або алкоголю перед цим.^{163,164} Хоча статева активність тимчасово підвищує ризик ІМ, вона є причиною гострого МІ в < 1 та раптової смерті в < 1–1,7 %.⁶⁴ Витрати енергії під час статевої активності загалом низькі чи помірні (3–5 метаболічних еквіваленти), а підйом сходами часто використовують як еквівалент активності щодо витрат енергії.^{163,164} Регулярна фізична активність зменшує ризик небажаних явищ під час статевої активності.¹⁶⁵ Статева дисфункція у пацієнтів з ХКС об'єднує зниження лібідо та статевої активності, а також високу поширеність еректильної дисфункції. Статева дисфункція може бути спричинена основним судинним захворюванням, соціально-психологічними чинниками, специфічними препаратами, кількістю препаратів та змінами у стосунках.¹⁶⁶ Тіазидні діуретики та бета-блокатори (за винятком небівололу) можуть негативно впливати на еректильну функцію, але дослідження, опубліковані з 2011 року, не виявили стабільного зв'язку між більшістю сучасних серцево-судинних препаратів та еректильною дисфункцією.^{162,164,165} Інгібітори фосфодіестерази-5 для лікування еректильної дисфункції загалом безпечні у пацієнтів з ХКС, але їх не варто застосовувати пацієнтам, які приймають нітрати.¹⁶⁴ Медичні працівники мають дізнатися у пацієнта про статева активність та запропонувати поради і консультування. Принципове застереження стосується тільки групи інгібіторів фосфодіестерази 5 типу, але їх не варто застосовувати пацієнтам, які приймають нітрати.¹⁶⁴ Медичні працівники мають дізнатися у пацієнта про статева активність та запропонувати поради і консультування.

Коментар робочої групи: *Препарати: силденафіл, тадалафіл, варденафіл категорично протипоказані для призначення разом з усіма, без винятку, нітратами, включаючи нітрогліцерин. Рекомендовано, з відповідними роз'ясненнями, звертати на це увагу пацієнтів.*

3.2.2.9. Дотримання режиму лікування та доцільність призначеного лікування

Виконання пацієнтами рекомендацій щодо модифікації способу життя та прийому ліків залишається серйозною загальною проблемою. Європейська статистика свідчить, що 9% КВ ускладнень пов'язані з поганою прихильністю до лікування¹⁶⁷. Навпаки, ретельне виконання лікарських приписів сприяє покращенню прогнозу незалежно від інших чинників, як наприклад, було продемонстровано у дослідженні Gnjidic D et al.¹⁶⁸ за участі чоловіків похилого віку, хворих на ІХС. Відомо, що певну роль у зниженні прихильності до лікування відіграє поліпрагмазія, незручний режим прийому і достатньо висока вартість лікарських засобів.¹⁶⁹ Натомість, використання препаратів з доведеною ефективністю та найширшим діапазоном корисної дії у зручних лікарських формах (наприклад, фіксовані комбінації), з урахуванням супутньої патології та ймовірності побічних реакцій, а також спрощення режиму призначення ліків – важливі чинники для досягнення результатів терапії. Мають значення освітні програми, всебічна підтримка та моніторингування клінічного стану пацієнтів на всіх етапах надання медичної допомоги, починаючи з первинної ланки, поінформованість найближчого оточення та соціальні програми щодо відшкодування вартості лікування певним категоріям хворих.^{117,171-173}

Стимулювання змін поведінки та дотримання призначеного лікування має бути частиною кожного клінічного візиту на етапі первинної ланки медичної допомоги та спостереження спеціалістів, з підкресленням важливості, зверненням по допомогу за необхідності, а також вітанням пацієнтів за їхні досягнення. Довготривала підтримка (інтенсивна протягом перших 6 місяців, а потім — кожні 6 місяців протягом 3 років) у дослідженні GOSPEL (Дослідження глобальних вторинних профілактичних стратегій для обмеження частоти повторення ускладнень після інфаркту міокарда) сприяла значному зменшенню чинників ризику та зниженню частоти певних кінцевих точок захворюваності та смертності.¹²¹ У

багатоцентровому проєкті демонстрації способу життя було показано, що пацієнти з ХКС можуть зробити інтенсивні зміни способу життя та зменшити чинники ризику та покращити тренованість, при цьому зміни мають зберігатися протягом 12 місяців.¹⁷⁴

Загальні рекомендації для пацієнтів із стабільною ІХС стосовно дотримання здорового способу життя

Рекомендовано:	Клас	Рівень
Модифікація способу життя додатково до належної фармакотерапії. ^{119-122,124,148-153}	I	A
Інформаційно-навчальні заходи та поведінкові тренінги, щоб допомогти пацієнтам дотримуватись здорового способу життя. ¹⁸¹⁻¹⁸³	I	A
Кардіологічна реабілітація на основі фізичних вправ - для досягнення здорового способу життя та контролю факторів ризику. ¹⁵¹⁻¹⁵³	I	A
Психотерапевтичні втручання, за потреби, медикаментозна терапія - для зменшення симптомів депресії у пацієнтів із хронічною ІХС. ^{126,157}	I	B
Щорічна вакцинація проти грипу, особливо для пацієнтів літнього віку. ^{175,176,178,179,185-}	I	B

3.2.2.10. Вакцинація проти грипу

Щорічна вакцинація проти грипу може покращити профілактику гострого ІМ у пацієнтів з ХКС^{175,176}, змінити прогноз хворих з серцевою недостатністю¹⁷⁷ та знизити серцево-судинну смертність у дорослих віком ≥ 65 років. Отже, щорічна вакцинація проти грипу рекомендується пацієнтам з ІХС, особливо особам похилого віку.

3.3. Фармакотерапія

Мета фармакотерапії пацієнтів з ХКС полягає у зменшенні симптомів стенокардії та ішемії, індукованої фізичними навантаженнями, і у запобіганні серцево-судинним ускладненням. Для негайного купірування чи ситуативної профілактики стенокардії використовуються нітрати швидкої дії (у першу чергу нітрогліцерин (НГ)). Протиішемічні препарати у поєднанні зі зміною способу життя, регулярними фізичними вправами, та, за потреби, реваскуляризацією, допомагають мінімізувати чи повністю усунути симптоми захворювання на тривалий час. Запобігання КВ ускладненням, насамперед ІМ та смерті, фокусується на зменшенні ризику гострих тромботичних подій, а у подальшому - розвитку СН. Стратегії об'єднують фармакотерапію та зміни способу життя, як детально зазначається у Європейській рекомендаціях щодо профілактики CVD у клінічній практиці 2016.¹⁵

3.3.1. Протиішемічні препарати

3.3.1.1. Загальна стратегія

Оптимальна антиішемічна терапія, у відповідності до чинних європейських рекомендацій, визначається як задовільний довготривалий контроль симптомів стенокардії та попередження КВ ускладнень, асоційованих з ХКС¹⁸⁸⁻¹⁹¹, за умови максимальної прихильності хворого до лікування і мінімізації ризику побічних реакцій. Європейські експерти зазначають, що немає універсального варіанту оптимальної терапії, тому для кожного клінічного випадку необхідно враховувати індивідуальні особливості, потреби і побажання пацієнта¹⁹².

Первинна фармакотерапія зазвичай представлена одним чи двома антиангінальними

препаратами, залежно від потреби, а також препаратами для вторинної профілактики ССЗ.¹⁹³ Початковий вибір антиангінального препарату(-ів) залежить від очікуваної переносимості, пов'язаної з індивідуальним профілем пацієнта та супутньою патологією, потенційних лікарських взаємодій між одночасно призначеними препаратами, побажань пацієнта після інформування про потенційні небажані ефекти та доступності препаратів. Досі невідомо, чи комбінована терапія двома антиангінальними препаратами [наприклад, бета-блокатором та інгібітором кальцієвого каналу (ББК)] більш ефективна порівняно з монотерапією будь-яким класом антиангінальних препаратів щодо зниження частоти клінічних ускладнень.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷

Бета-адреноблокатори чи ББК рекомендуються як препарати вибору, хоча на сьогодні немає рандомізованих клінічних досліджень, що порівнювали б цю стратегію з альтернативною стратегією, з використанням початкового призначення інших протиішемічних препаратів чи комбінації бета-блокаторів та ББК.^{191,195} Результати мережевого мета-аналізу 46 досліджень та 71 порівняння лікувань підтверджують початкову комбінацію бета-блокатора та ББК.¹⁹⁸ Той самий мета-аналіз вказував, що декілька додаткових протиішемічних препаратів другої лінії (нітрати тривалої дії, ранолазин та, меншою мірою, івабрадин) можуть підтверджувати користь у комбінації з бета-блокатором чи ББК в якості терапії першої лінії, в той час як немає даних стосовно нікорандилу. Проте, варто відмітити, що дослідження об'єднує рандомізовані клінічні дослідження з використанням кінцевих точок використання нітратів, частоти нападів стенокардії, часу до появи стенокардії чи до депресії сегменту та загального часу фізичного навантаження, і досі не було проведено жодного дослідження чи мета-аналізу з достатньою статистичною потужністю для оцінки впливу комбінації бета-блокатора чи ББК з протиішемічним препаратом другої лінії на захворюваність чи смертність.¹⁹⁸ Запорукою успішного лікування є обов'язковий контроль отриманих результатів, який бажано здійснювати протягом перших 2-4 тижнів після початку терапії.

3.3.1.2. Доступні препарати

Протиішемічні препарати довели свою користь проти симптомів, пов'язаних з ішемією міокарда, але вони не попереджають серцево-судинні ускладнення у більшості пацієнтів з ХКС.

У [Додатковій таблиці 3](#) пункту [«Додаткові дані»](#) узагальнено основні серйозні побічні ефекти, протипоказання, лікарські взаємодії та застереження стосовно протиішемічних препаратів. [Додаткова таблиця 2](#) підсумовує основні механізми дії протиішемічних препаратів.

3.3.1.2.1. Нітрати

Нітрати короткої дії для усунення симптомів гострої стенокардії

На теперішній час до цих препаратів належать НГ та ізосорбїду динітрат (ІДН) у відповідних сублінгвальних таблетованих та аерозольних лікарських формах. Саме вони залишаються препаратами вибору для «швидкої допомоги», тобто негайного купірування, а також ситуативної профілактики нападів стенокардії. Вважається, що спреї/аерозолі діють швидше, ніж сублінгвальні таблетовані форми нітратів¹⁹⁹. Після появи нападу стенокардії пацієнту рекомендовано зупинитись/припинити навантаження і, краще у сидячому положенні (стояння стимулює синкопе, а положення лежачи посилює венозний відтік та переднавантаження), прийняти НГ (сублінгвальну таблетку 0,3- 0,6 мг чи 1 дозу аерозольного препарату - 0,4 мг не ковтаючи та не вдихаючи). Повторювати прийом, двічі чи тричі, можна кожні 5 хвилин протягом 15 хвилин. Максимальна доза НГ для купірування нападу - 1,2 мг. Якщо вповодж зазначеного часу біль не пройшов, рекомендовано негайно звертатись по медичну допомогу.

Швидкодіючі форми ІДН, сублінгвальні таблетки по 5 мг чи спреї (1 доза - 1,25 мг) мають дещо повільніший початок (пов'язано з часом, необхідним для печінкового метаболізму препарату), проте більшу тривалість дії, кілька годин. Швидкодіючі лікарські форми нітратів (НГ та ІДН) можна використовувати з профілактичною метою перед навантаженнями, які зазвичай провокують напади стенокардії.

Коментар робочої групи: Базова терапія ІХС, як правило, включає 1 чи 2 антиангінальні засоби плюс препарати для покращення прогнозу. Вибір лікарських засобів у кожному конкретному випадку залежить від особливостей перебігу ІХС, супутніх захворювань, доступності ліків, їх імовірної взаємодії, ризику побічних реакцій, побажань пацієнта тощо. Антиангінальні засоби для тривалої профілактики стенокардії поділяють на препарати першої та другої лінії. До першої лінії відносять бета-адреноблокатори (ББ) та блокатори кальцієвих каналів (БКК), тобто з них рекомендовано розпочинати лікування хворих за наявності стенокардії.

Слід зазначити, що такий поділ препаратів є достатньо умовним, оскільки даних великих РКД щодо порівняння стратегій з можливим використанням у якості стартової терапії різних сучасних засобів (1 та 2 лінії) та їх різних комбінацій, немає. На це звертають увагу як укладачі чинних рекомендацій, так і численні міжнародні експерти. Зокрема, Ferrari R. et al, підкреслюють, що за останні 50 років, незважаючи на активне використання широкого спектру антиангінальних препаратів, критично бракує чітко задокументованих клінічних даних, які можна було б використати для системної оцінки ефективності різних варіантів медикаментозної терапії ІХС. Він та його співавтори на основі системного огляду вибраних для аналізу досліджень (включались РКД з мінімальною кількістю пацієнтів-учасників від 100 осіб) роблять висновок, що за ефективністю жоден антиангінальний препарат не перевищує інші. До того ж, дотепер відсутні достатні докази впливу усіх, без винятку, антиангінальних засобів та їх комбінацій на прогноз пацієнтів зі стабільною ІХС, тобто на перебіг захворювання і смертність.

Отже, як уже зазначалось, вибір антиангінальної терапії повинен враховувати особливості та потреби хворого, гемодинамічні показники (ЧСС, АТ), перебіг захворювання, ефективність призначеного лікування, ризику побічних реакцій, супутню патологію тощо. В ряді випадків препарати 2-ї лінії можуть виявляти переваги, у тому числі за наявності особливих форм стабільної ІХС (вазоспастичної, мікроvasкулярної, рефрактерної). У багатьох пацієнтів виникає потреба у використанні комбінованої терапії з моменту встановлення діагнозу, наприклад, при стенокардії напруження >II ФК.

Мета-аналіз 46 досліджень (71 порівняння варіантів терапії) Belsey J, et al. (198) засвідчив високу антиангінальну ефективність комбінації ББ з дигідропіридиновим БКК. Препарати другої лінії (нітрати тривалої дії, ранолазин, триметазидин) у зазначеному мета-аналізі також демонстрували свою дієвість у комбінації з ББ чи БКК. Приєднання івабрадину переважно впливало на результати ДФН, щодо нікорандилу – дані відсутні. Ефективність терапії у проаналізованих РКД оцінювали за динамікою потреби у НГ, частотою нападів стенокардії, загальною тривалістю та часом до появи болю / ST депресії при проведенні проб з дозованим фізичним навантаженням (ДФН).

Нітрати тривалої дії для профілактики нападу стенокардії

Нітрати тривалої дії (НГ, ізосорбиду динітрат (ІДН), та ізосорбід мононітрат (ІМН)) у лікарських формах тривалої дії розглядають як другу лінію терапії для довготривалої профілактики нападів стенокардії у випадках, коли стартове призначення ББ та БКК протипоказане, погано переноситься чи недостатньо контролює симптоматику. Разом з тим, для остаточних висновків щодо порівняння антиангінальної ефективності нітратів з ББ та БКК бракує інформації²⁰⁰. Слід також пам'ятати, що для попередження толерантності до нітратів в умовах тривалого прийому рекомендовано дотримуватись безнітратного періоду 10-14 годин

на добу²⁰¹. Щодо особливостей різних нітратів, то НГ може використовуватись перорально чи у вигляді трансдермальних пластирів з повільним вивільненням діючою речовини. Біодоступність ІДН має відмінності у різних пацієнтів в залежності від активності індивідуального печінкового метаболізму. ІМН є активним метаболітом ізосорбїду динітрату, препарат має 100% біодоступність. Підбір терапевтичного дозування нітратів (стосується усіх засобів та лікарських форм) рекомендовано здійснювати шляхом титрування, враховуючи максимальний контроль симптомів та оптимальну переносимість препарату. За потреби – відміна нітратів має бути поступовою для запобігання рикошетному посиленню нападів стенокардії²⁰². Найпоширеніші побічні реакції – головний біль, гіпотензія, гіперемія обличчя. Протипоказання включають гіпертрофічну обструктивну КМП та виражений аортальний стеноз. Категорично протипоказано призначення усіх лікарських форм нітратів з інгібіторами фосфодіестерази 5 типу (силденафіл, тадалафіл, варденафіл), а також з препаратом ріоцігуат (стимулятором розчинної гуанілатциклази).

Коментар робочої групи: Фармакологічна взаємодія зазначених засобів пов'язана із впливом на спільний субстрат – циклічну ГМФ. Дія нітратів, інгібіторів фосфодіестерази та ріоцігуата реалізується за рахунок підвищення внутрішньоклітинної концентрації цГМФ, що може призвести до стійкої значної вазодилатації, і в результаті – до вираженого падіння АТ з розвитком синкопальних станів і непередбачуваними наслідками. За потреби відповідних призначень, перерва між прийомом нітратів (включаючи швидкодійні форми) та силденафіла, варденафіла і ріоцігуата повинна бути не меншою ніж 24 години, для тадалафіла >48 годин. Про це необхідно обов'язково попереджати пацієнтів.

3.3.1.2.2. Блокатори бета-адренорецепторів

Дозування ББ підбирають таким чином, щоб забезпечити частоту серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою 55-60 ударів за хвилину^{203,204}. За необхідності відмови від ББ, терапію припиняють поступово зменшуючи дозу препарату, через можливість виникнення «синдрому відміни». Враховуючи антиангінальну ефективність, ББ рекомендовано комбінувати з дигідропіридиновими БКК. У хворих з тяжкими проявами стенокардії така комбінація може застосовуватись у якості стартової терапії. Рациональною виглядає комбінація ББ з нітратами, оскільки у таких випадках зменшується рефлекторна тахікардія²⁰⁵⁻²⁰⁸, викликана останніми.

Призначення верапамілу та дилтіазему разом з ББ протипоказано, оскільки таке поєднання може призвести до розвитку/прогресування СН, вираженої брадикардії чи АВ блокади. Серед можливих побічних реакцій ББ зазначають брадикардію, бронхоспазм, гіпотензію, втомлюваність, порушення АВ провідності, периферичну вазоконстрикцію, імпотенцію та маскування симптомів гіпоглікемії.

У пацієнтів з перенесеним ІМ чи хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ < 40%), використання ББ асоціюється із суттєвим зниженням смертності та КВ ускладнень²⁰⁹⁻²¹⁵. Для хворих з хронічною ІХС без ІМ та СН бракує даних щодо визначення прогностичного впливу ББ, у зв'язку з відсутністю масштабних плацебо-контрольованих РКД²¹⁶. За результатами ретроспективного аналізу 21860 підібраних пацієнтів з реєстру REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health)²¹⁷ ББ не впливали на смертність хворих з ІХС, незалежно від перенесеного ІМ та факторів ризику. У ретроспективному національному реєстрі за участі 755 215 хворих віком > 65 років з ІХС в анамнезі без ІМ чи СН зі зниженою фракцією викиду, призначення ББ під час виписки із стаціонару після ПКВ не супроводжувалось зниженням КВ смертності протягом 30-денного та 3-річного терміну спостереження²¹⁸.

Разом з тим, незалежно від перенесеного ІМ пацієнти, які перенесли АКШ, на фоні прийому ББ мали кращий віддалений прогноз, з нижчим ризиком смертності та КВ подій²¹⁹.

Ряд обсерваційних досліджень та мета-аналізів підіймають питання щодо користі тривалого прийому ББ (> 1 року) у випадках з перенесеним ІМ^{216,220-224}. Зараз досі ведеться дискусія на

цю тему,²²⁵ і залишаються сумнівні щодо порівняльної ролі бета-блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту.

Коментар робочої групи: За даними масштабного реєстру CLARIFY, у якому взяли участь >33 тисяч пацієнтів зі стабільною ІХС з 45 країн світу, призначення ББ супроводжувалось 32% зниженням смертності від усіх причин (ВР 0,68; ДІ 0.50-0.91; $p=0,01$), але виключно у хворих, протягом першого року після ІМ. У всіх інших учасників дослідження відзначались тільки тенденція до покращення прогнозу. Разом з тим, прийом ББ за даними реєстру не можна визнати оптимальним. Наприклад, у європейській популяції більше 40% хворих не приймали достатніх для контролю ЧСС доз препаратів, і майже у кожного третього учасника CLARIFY ЧСС на фоні терапії була > 70' (224) .

Отже, на теперішній час вплив на прогноз довготривалого застосування ББ після ІМ, як і для загалу пацієнтів зі стабільною ІХС, залишається невизначеним і необхідні спеціально сплановані РКД з достатньою кількістю учасників і коректним призначенням сучасних препаратів щодо дозування, оцінки терапевтичної дії та термінів спостереження. Проте, ББ мають високу антиангінальну ефективність, засвідчений тривалим досвідом клінічної практики. ББ є препаратами вибору для хворих із супутньою СН, систолічною дисфункцією ЛШ, тахісistolічними порушеннями ритму.

3.3.1.2.3. Блокатори кальцієвих каналів (БКК)

Зменшують клінічну симптоматику та прояви ішемії міокарда, проте вони не продемонстрували вплив на перебіг захворювання та смертність пацієнтів із ХКС^{192,226-228}.

НЕДИГІДРОПІРИДИНОВІ ПРЕПАРАТИ (БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ (БКК), ЩО ЗМЕНШУЮТЬ ЧАСТОТУ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ (ЧСС)

Верапаміл має загально визнані показання щодо лікування різних видів стенокардії (напруження, вазоспастичної, нестабільної), суправентрикулярних тахіаритмій і артеріальної гіпертензії (АГ). Препарат – достатньо безпечний, проте існують ризики серцевої блокади, брадиаритмії і СН. Верапаміл мав однаковий антиангінальний ефект порівняно з метопрололом²²⁹. У пацієнтів з ІХС та гіпертензією прийом верапамілу, порівняно з атенололом, супроводжувався меншою кількістю нових випадків діабету, нападів стенокардії²³⁰ і депресії²³¹. Бета-блокатори у комбінації з верапамілом не рекомендуються (через ризик серцевої блокади).

Дилтіазем має переваги перед верапамілом за рахунок більш сприятливого профілю щодо побічних реакцій (ПР). Подібно до верапамілу препарат викликає вазодилатацію, зменшує індуковану навантаженням коронарну вазоконстрикцію, має помірно виражені негативний інотропний ефект та блокуючий вплив на синусовий вузол. Порівняльні КД дилтіазему та верапамілу не проводились. Комбінувати ББ з верапамілом та дилтіаземом не рекомендується. Застосування недигідропіридинових БКК у пацієнтів з систолічною дисфункцією лівого шлуночка протипоказане.

ДИГІДРОПІРИДИНОВІ ПРЕПАРАТИ

Ніфедипін тривалої дії – потужний артеріальний вазодилататор з незначною кількістю побічних реакцій. Препарат добре вивчений у пацієнтів зі стенокардією та АГ²³². У великому плацебо-контрольованому дослідженні ACTION (A Coronarydisease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinaltherapeutic system) приєднання ніфедипіну тривалої дії (60 мг x1 раз на день) до традиційної антиангінальної терапії не впливало на великі КВ ускладнення. За даними РКД препарат був безпечним та зменшував потребу у КВ втручаннях²³². Є невелика кількість відносних протипоказань для призначення ніфедипіну (виражений аортальний стеноз, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та СН). Вазодилаторні побічні реакції включають головний біль та набряки гомілок.

Амлодипін – препарат з дуже тривалим періодом напіввиведення і доброю переносимістю, призначається 1 раз на день. Показаний для лікування стенокардії та АГ. Основна специфічна побічна реакція – набряк гомілок. У пацієнтів із ХКС (~ 75% отримували ББ) в дослідженні SAMELOT препарат у дозі 10 мг/дн протягом 24 місяців зменшував потреби у реваскуляризаційних втручаннях та госпіталізаціях пацієнтів²³³. Амлодипін (5 - 10 мг/дн) був ефективнішим за атенолол (50 мг/дн) щодо попередження індукованої навантаженням ішемії. Призначення комбінації зазначених препаратів продемонструвало ще кращі результати²³⁴. Слід зазначити, що комбінація ББ + дигідропіридинний БКК часто недооцінюється і використовується недостатньо активно, хоча ряд КД свідчать про її оптимальну антиангінальну ефективність за будь-якого ФК стенокардії.

3.3.1.2.4. Івабрадин (блокатор *I_f* рецепторів синусового вузла) був не менш ефективним ніж атенолол та амлодипін щодо антиангінальної дії у пацієнтів з ХКС^{235,236}. Поєднання препарату (7,5 мг двічі на день) з атенололом забезпечувало кращий контроль ЧСС та симптомів стенокардії²³⁷. Проте, за результатами досліджень BEAUTIFUL (If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction) та SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity_Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) препарат не впливав на показники смертності та ризик не-фатального ІМ у хворих з ІХС/стенокардією. В останньому РКД прийом івабрадину у підгрупі пацієнтів (n = 12 049) зі стенокардією напруження (\geq II ФК) супроводжувався дещо більшою частотою КВ ускладнень, порівняно з плацебо (ВР 1,18 при 95% ДІ от 1,03 до 1,35; p=0,02). Загалом, з 2014 року European Medicines Agency рекомендує використовувати івабрадин як антиангінальний засіб 2 лінії. Препарат призначають пацієнтам із синусовим ритмом та ЧСС \geq 70 уд/хв. Терапевтична доза – 5 мг двічі на день, у деяких випадках та для хворих похилого віку - 2,5 мг x 2 рази на день. Необхідно також моніторувати прийом препарату та контролювати ЧСС, враховуючи ризик брадикардії²⁴⁰. У сукупності ці результати підтримують використання івабрадину в якості терапії другої лінії у пацієнтів з ХКС.

3.3.1.2.5. Нікоранділ – є дериватом нікотинаміду, що містить нітрогрупу. Антиангінальний ефект препарату співставний з дією нітратів та ББ^{241,244}. Побічні реакції – нудота, блювання, виразки на слизових оболонках ротової порожнини і ШКТ²⁴⁵. У плацебо-контрольованому дослідженні IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) за участі 5126 хворих нікорандил суттєво зменшував потребу у госпіталізації з симптомами стенокардії і практично не впливав на частоту коронарної смертності та не-фатального ІМ²⁴⁶. Зазначені результати визначили місце нікорандилу у 2-ій лінії антиангінальних засобів.

3.3.1.2.6. Ранолазин – селективний інгібітор пізнього натрієвого потоку. Побічні реакції – запаморочення, нудота та закрепи. Крім того, ранолазин подовжує інтервал QT, що потребує уваги, особливо у пацієнтів з уже існуючими відповідними змінами на ЕКГ чи при поєднанні з препаратами, які здатні подовжити QT. У плацебо-контрольованому дослідженні за участі 6560 хворих з ГКС без елевації сегмента ST, призначення ранолазину на додаток до стандартної терапії не супроводжувалось зменшенням первинної кінцевої точки (КВ смертність, ІМ чи ішемія міокарда). Проте, у відносно великій підгрупі пацієнтів з хронічною стенокардією (n = 3565) спостерігалось достовірне зменшення рецидивуючих больових нападів, прогресуючої стенокардії та потреби у посиленні антиангінальної терапії. У КД за участі пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) та ІХС, які приймали 1 чи 2 антиангінальні препарати, приєднання ранолазину супроводжувалось зменшенням частоти нападів стенокардії та потреби у сублінгвальному НГ. Інші результати були отримані у RIVER-PCI (Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention) за участі хворих (n = 2651) з ІХС, стенокардією, які пройшли ПКВ з неповною реваскуляризацією. Прийом ранолазину не покращував сумарний показник щодо пов'язаних

з ішемією потреб у додатковій реваскуляризації чи госпіталізації, як і не зменшував симптоми стенокардії протягом однорічного спостереження^{250,251}. Враховуючи зазначені дані ранолазин позиціонується як препарат 2-лінії для пацієнтів з рефрактерною стенокардією, окрім звичайних засобів, таких як ББ, БКК та нітрати тривалої дії. Доцільність призначення ранолазину хворим з ХКС після ПКВ з неповною реваскуляризацією не доведена.

Коментар робочої групи: Ранолазин має значну доказову базу щодо високої антиангінальної ефективності. За результатами сучасних великих РКД, приєднання препарату до стандартної терапії супроводжувалось суттєвим зменшенням кількості нападів стенокардії, а в деяких дослідженнях потреби пацієнтів у госпіталізаціях та відвідуванні медичних закладів. Ці данні надають підстави для розгляду ранолазину у якості препарату вибору, за умови недостатньої ефективності чи протипоказань для засобів гемодинамічної дії. Особливо перспективним видається призначення ранолазину хворим з рефрактерною та мікровакулярною формами ІХС, оскільки останні погано контролюються за допомогою традиційного лікування. Додаткові переваги ранолазину очікуються у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом (позитивний вплив на рівні глікованого гемоглобіну і глікемії) та тахісistolічними порушеннями серцевого ритму (антиаритмічна дія препарату).

3.3.1.2.7. Триметазидин має гемодинамічно нейтральний профіль побічних ефектів²⁵². У документах European Medicines Agency 2012 р^{253,254} зазначається, що поєднання препарату (по 35 мг двічі на день) з ББ (атенололом) супроводжувалось зменшенням проявів ішемії, індукованої навантаженням. Мета-аналіз (2014) 13 КД, переважно китайських, за участі 1628 хворих показав, що використання триметазидину на додаток до інших антиангінальних засобів асоціювалось зі зменшенням щотижневої кількості нападів стенокардії та потреби у НГ, подовженні часу до появи депресії сегмента ST, підвищенні загальної роботи та збільшенні тривалості максимального навантаження під час проб з ДФН. Причому триметазидин у таких випадках був ефективнішим, ніж інші антиангінальні препарати²⁵⁵. Зазначені результати дозволили рекомендувати його пацієнтам з ХКС у якості препарату 2 лінії, якщо інші засоби недостатньо контролюють симптоматику, мають протипоказання, викликають побічні реакції та погано переносяться хворими. Триметазидин протипоказаний при хворобі Паркінсона та подібних станах, таких як тремор (тремтіння), ригідність м'язів, порушення при ходьбі, синдром неспокійних ніг.

3.3.1.2.8. Алопуринол У 2010 році були опубліковані результати рандомізованого перехресного дослідження із залученням 65 пацієнтів з ІХС. Призначення алопуринолу 600 мг/дн супроводжувався збільшенням часу до появи депресії сегменту ST та нападу стенокардії²⁵⁶. Обсерваційне дослідження, у якому оцінювали результати прийому препарату (n=29 298 випадків), засвідчило зниження ризику ІМ у хворих похилого віку при тривалому використанні засобу (>2 років)²⁵⁷. Разом з тим, антиангінальна ефективність та роль алопуринолу у попередженні КВ ускладнень залишається невизначеною і потребує додаткового вивчення²⁵⁸.

Коментар робочої групи: Враховуючи невизначеність терапевтичної ефективності та, в цілому, показань для призначення, вважаємо за доцільне на теперішній час не розглядати алопуринол у якості антиангінального засобу. Виключення можуть становити хворі з супутньою подагрою чи гіперурикемією, які потребують відповідного лікування.

Запропонована покрокова стратегія терапії протиішемічними препаратами у пацієнтів ХКС, залежно від певних вихідних характеристик пацієнтів (Рисунок 8). Неповна відповідь чи погана переносимість на кожному кроці виправдовує перехід до іншого кроку. Стратегію

необхідно адаптувати до характеристик та побажань кожного пацієнта, і немає необхідності дотримуватися кроків, зазначених на рисунку.

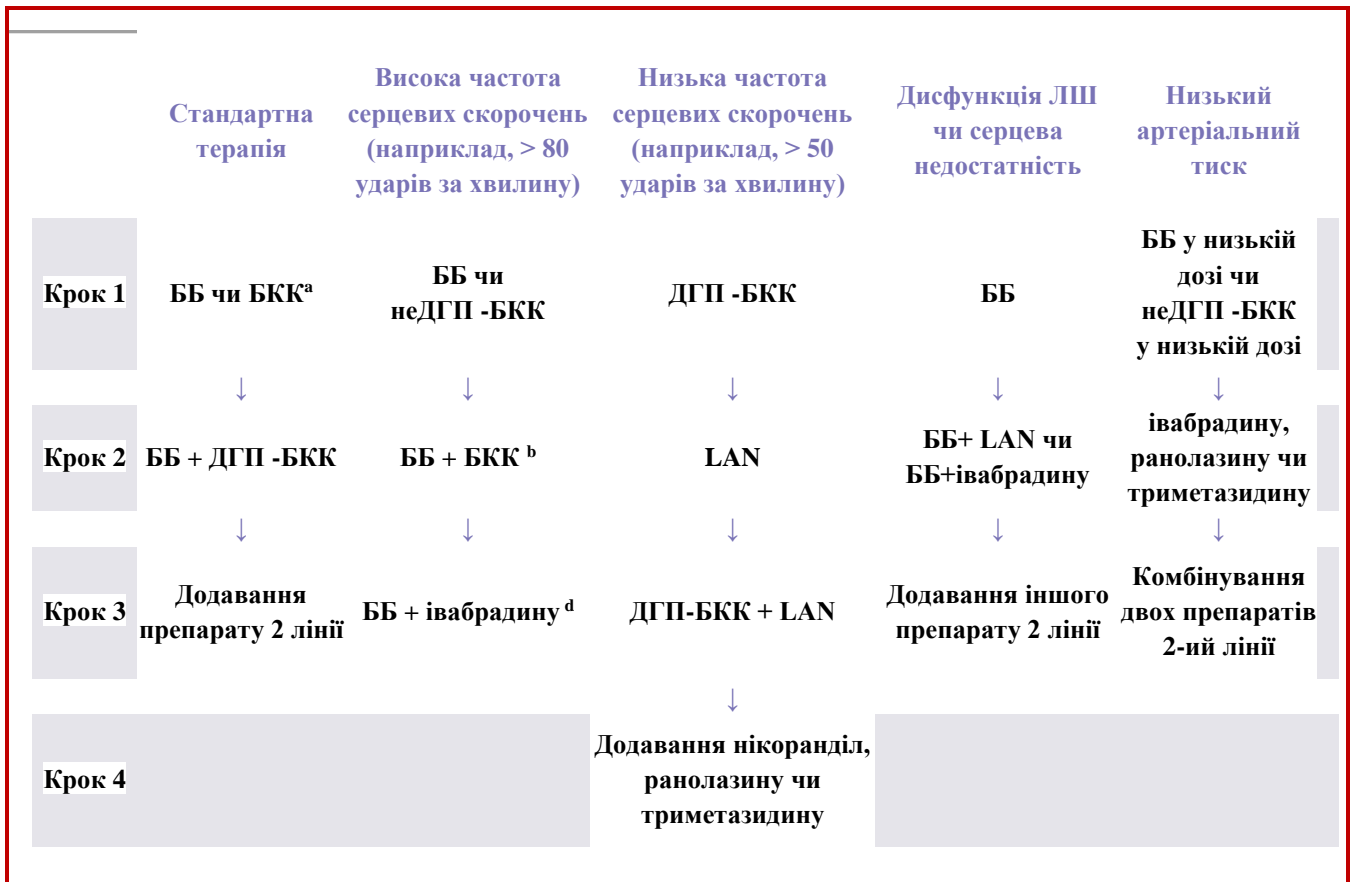


Рисунок 8 Запропонована покрокова стратегія довготривалої протиішемічної фармакотерапії у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами та специфічними вихідними характеристиками. Запропонований поетапний підхід повинен бути адаптований до особливостей та переваг кожного пацієнта. Враховуючи обмежені докази щодо різних комбінацій лікарських засобів у різних клінічних умовах, запропоновані варіанти є підказками для вибору можливої комбінації та не представляють офіційних рекомендацій. ББ - бета-блокатор; в.р.м. - ударів на хвилину; БКК - [будь-який клас] блокатор кальцієвого каналу; ДГП-БКК - дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів; СН - серцева недостатність; LAN - нітрат тривалої дії; ЛШ - лівий шлуночок; неДГП -БКК - недигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів. ^аКомбінація ББ з ДГП -БКК має розглядатися в якості першого кроку; комбінація ББ чи БКК з препаратом другої лінії може розглядатися в якості першого кроку. Поєднання ВВ або БКК з препаратом другої лінії може розглядатися в якості першого кроку; ^бКомбінація ВВ та неДГП -БКК спочатку повинна застосовувати низькі дози кожного препарату під ретельним контролем толерантності, особливо частоти серцевих скорочень та артеріального тиску; ^сНизькі дози ВВ або низькодозовані неДГП -БКК слід застосовувати під ретельним контролем толерантності, особливо частоти серцевих скорочень та артеріального тиску; ^дІвабрадин не слід поєднувати з неДГП -БКК; ^еПодумайте про додавання препарату, обраного на етапі 2, до препарату, перевіреного на етапі 1, якщо артеріальний тиск залишається незмінним.

3.3.1.3. Пацієнти з низьким артеріальним тиском

Враховуючи, що надмірне зниження тиску (особливо діастолічного АТ < 70 мм рт ст), супроводжується погіршенням перфузії міокарду, рекомендовано зважати на це, обираючи терапію для пацієнтів з ХКС. Таким хворим показані препарати, які не впливають або незначно впливають на АТ. Можуть бути використані івабрадин (у пацієнтів з синусовим ритмом і ЧСС ≥ 70 уд./хв), ранолазин чи триметазидин. За потреби призначення

гемодинамічно активних засобів (ББ, БКК, нітрати) необхідно розпочинати лікування з низьких доз, з обов'язковим медичним контролем показників АТ.

3.3.1.4. Пацієнти з низькою частотою серцевих скорочень (ЧСС)

Прискорена частота серцевих скорочень лінійно корелює з ризиком КВ ускладнень, і навпаки, її зниження до «цільових» значень під впливом відповідних лікарських засобів має сприятливий прогностичний вплив^{203,259,261}. Проте, пацієнтам з брадикардією (ЧСС <60 уд'), препарати, які знижують ЧСС (ББ, недигідропіридинові БКК, івабрадин), не повинні призначатись, або за потреби – можуть бути використані з великою обережністю, починаючи з дуже малих доз. Бажано віддавати перевагу антиангінальним препаратам, що не впливають на зменшення частоти серцевих скорочень.

Рекомендації щодо антиангінальних/антиішемічних препаратів для пацієнтів зі стабільною ІХС

Рекомендації	Клас	Рівень
<p>Загальні положення</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медикаментозна терапія потребує ≥ 1 антиангінальних / антиішемічних препаратів + засоби для попередження ускладнень • Інформування пацієнтів щодо захворювання, факторів ризику та можливої терапевтичної стратегії • Контроль/корекція терапії впродовж 2-4 тижні після початку²⁶² 	I	C
Антиангінальна/антиішемічна терапія		
Швидкодіючі нітрати - для купірування нападів стенокардії напруження ^{195,263}	I	B
1 лінія: ББ та/чи БКК для контролю ЧСС і симптомів захворювання ^{205,264}	I	A
Якщо симптоми не контролюються - рекомендована комбінація ББ+дигідропіридиновий БКК	IIa	C
Комбінація ББ + дигідропіридиновий БКК може розглядатись як стартова терапія 1 лінії ^{194,198,264}	IIa	B
Нітрати тривалої дії – 2 лінія терапії , якщо стартова терапія з ББ та/чи БКК протипоказана, погано переноситься чи недостатньо ефективна ^{200,201}	IIa	B
У разі призначення нітратів тривалої дії рекомендовано забезпечити безнітратний період протягом доби для запобігання розвитку толерантності ²⁰¹	IIa	B
Івабрадин ²³⁵⁻²³⁷ , нікорандил ^{241-244,246} , ранолазин ^{248,265} , триметазидин ^{252,255} - 2 лінія терапії для зменшення частоти нападів стенокардії та покращення толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів, які	IIa	B

погано переносять, мають протипоказання чи недостатньо контролюють симптоми при використанні ББ, БКК, нітратів тривалої дії		
У пацієнтів з низькими ЧСС та АТ – ранолазин чи триметазидин можуть розглядатись як 1 лінія терапії	IIb	C
У деяких пацієнтів може розглядатись комбінація ББ чи БКК з препаратами 2 лінії (ранолазин, нікорандил, івабрадин, триметазидин) враховуючи ЧСС, АТ, переносимість ¹⁹⁸ .	IIb	B
Нітрати не рекомендуються у пацієнтів з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією ²⁶⁶ чи у разі супутнього застосування інгібіторів фосфодіестерази ²⁶⁷	III	B

АТ — артеріальний тиск; БКК — блокатор кальцієвих каналів; ХКС — хронічні коронарні синдроми; Д БКК — дигідропіридинний блокатор кальцієвих каналів.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

^cНемає доказів користі для прогнозу.

3.3.2. Профілактика КВ ускладнень

3.3.2.1. Антитромбоцитарні препарати

Для попередження коронарного тромбозу, контролю активації та агрегації тромбоцитів усім пацієнтам із ХКС рекомендовані антитромбоцитарні препарати за відсутності протипоказань. Призначення довготривалої антитромбоцитарної терапії передбачає обов'язкове визначення співвідношення між її користю щодо КВ ускладнень та підвищенням ризику кровотеч. Після ІМ та/чи ПКВ показана подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) з АСК та пероральними препаратами, інгібіторами P2Y₁₂.

3.3.2.1.1. Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти / аспірину (АСК). АСК діє як необоротний інгібітор тромбоцитарної циклооксигенази -1 і, відповідно, синтезу тромбоксану. Для цього достатньою вважається доза ≥ 75 мг/дн за умови постійного прийому препарату. Побічні реакції з боку ШКТ, як правило, пов'язані з вищими дозуваннями. Існуючі дані підтримують призначення 75-100 мг/дн для попередження ішемічних подій у пацієнтів з ІХС, незалежно від перенесеного ІМ. Оскільки блокада АСК циклооксигенази-1 є постійною і передбачуваною у дорослих пацієнтів, додатковий моніторинг функції тромбоцитів у них не потрібен²⁷¹. Інші неселективні нестероїдні протизапальні препарати, такі як ібупрофен, блокують циклооксигеназу-1 тимчасово, мають несприятливий вплив щодо КВ ризику, а отже не можуть використовуватись як альтернатива АСК, наприклад, за умови його непереносимості²⁷².

3.3.2.1.2. Пероральні інгібітори P2Y₁₂ блокують тромбоцитарні рецептори P2Y₁₂, які відіграють ключову роль у активації тромбоцитів та розвитку артеріального тромбозу. Клопідогрель і прасугрель є тієнопіридиновими похідними, проліками, активні метаболіти яких необоротно блокують P2Y₁₂. Тикагрелор не потребує метаболічних перетворень, його зв'язок з рецепторами P2Y₁₂ має оборотний характер.

У дослідженні CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) за участі пацієнтів із перенесеним ІМ, інсультом та захворюванням периферичних артерій (ЗПА)

клопідогрель, порівняно з АСК, мав незначну перевагу щодо попередження КВ ускладнень і подібний профіль безпечності²⁷³. Найбільший ефект препарат продемонстрував у підгрупі хворих зі ЗПА. Причому, вплив клопідогрелю на прогностичні показники таких пацієнтів був еквівалентним тикагрелору, незважаючи на потужнішу антитромбоцитарну дію останнього. Певними фармакологічними недоліками клопідогрелю вважають варіабельність його терапевтичної дії, що залежить параметрів конверсії до активних метаболітів. У деяких хворих неефективність препарату ймовірно зумовлена втратою функції генів, що кодують печінкові ферменти CYP2C19²⁷¹. Блокатори системи CYP2C19, такі як омепразол, також можуть суттєво послабити дію клопідогрелю²⁷⁵.

Прасугрель має більш швидку, передбачувану, і в середньому більш потужну, порівняно з клопідогрелем, антитромбоцитарну дію. Препарат є нечутливим до взаємодії з іншими лікарськими засобами та генетично детермінованими феноменами, обумовленими змінами функції системи CYP2C19. Прасугрель у комбінації з АСК був ефективнішим за клопідогрель у пацієнтів з ГКС, що пройшли ПКВ, але не мав переваг у хворих, які лікувались медикаментозно^{276,277}. Разом з тим, у цих самих пацієнтів (ГКС + ПКВ) прийом прасугрелю, порівняно з клопідогрелем, частіше супроводжувався розвитком фатальних та нефатальних кровотеч, особливо за наявності перенесеного ішемічного інсульту, а також не мав очевидних переваг для осіб віком > 75 років і/чи з вагою < 60 кг²⁷⁶.

Тикагрелор, порівняно з клопідогрелем, характеризується більш передбачуваною та стабільною блокадою P2Y12 за умови постійної підтримуючої терапії, а також швидшими початком та завершенням фармакологічної дії²¹⁹. Після ПКВ монотерапія тикагрелором була так само ефективна і безпечна, як прийом АСК²⁸¹. У дослідженні PLATO порівнювали тикагрелор з клопідогрелем. Обидва препарати застосовували у ПАТТ з АСК для хворих з ГКС (з та без елевації сегменту ST). Клопідогрель призначали за стандартною схемою, тикагрелор - у навантажувальній дозі 180 мг та підтримуючій 90 мг x 2 рази на день^{282,283}. Прийом тикагрелору супроводжувався кращими результатами щодо запобігання ішемічним ускладненням (КВ смертності та ІМ). Кількість великих геморагій у групах тикагрелору та клопідогрелю не відрізнялась (11.6% and 11.2%, відповідно; P=0.43), за виключенням кровотеч не пов'язаних з АКШ (4.5% проти 3.8%, P=0.03). Порівняно з плацебо, призначення тикагрелору (по 90 чи 60 мг двічі на день) на додаток до АСК асоціювалось зі зменшенням сумарного показника частоти ІМ, інсульту чи КВ смертності у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом 1-3 річної давнини²⁸⁴. Обидві дози препарату мали еквівалентну ефективність і безпечність, що можна пояснити приблизно однаковим рівнем блокади тромбоцитів²⁸⁵. Прийом обох доз підвищував ризик нефатальних кровотеч. Серед інших побічних реакцій тикагрелору – задишка, що, як правило, носить транзиторний та м'який характер, необхідність заміни препарату на тіенопіридини виникає рідко^{286,287}. Тикагрелор метаболізується CYP3A4, а отже не повинен призначатись разом з потужними інгібіторами чи індукторами зазначеної цитохромної системи.

Оптимальні терміни для початку прийому блокаторів P2Y12 перед проведенням КАГ з можливим наступним ПКВ у пацієнтів із хронічною ІХС залишаються невизначеними. Враховуючи можливість застосування більш безпечного радіального доступу під час КАГ та великий клінічний досвід у рутинній практиці пацієнтам, які мають високу ймовірність подальшого стентування, рекомендовано попереднє призначення клопідогрелю²⁸⁴. Обмежені

фармакодинамічні дослідження передбачають можливість не ліцензованого використання прасугрелю чи тикагрелору у стабільних хворих, що проходять селективне ПКВ, з високим ризиком тромбозу стента. Разом з тим, співвідношення безпеки/ефективності подібного підходу, порівняно з клопідогрелем, не встановлено²⁸⁸.

3.3.2.1.3. Тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ)

Для більшості пацієнтів із стабільною стенокардією оптимальний термін ПАТТ, з огляду на співвідношення ефективності та безпеки, становить 6 місяців після ПКВ²⁸⁴. Передчасна відміна прийому інгібіторів P2Y12 асоціюється з небезпекою тромбозу стента. Коротший термін ПАТТ може розглядатись тільки у хворих з високим ризиком життєво-небезпечних кровотеч, враховуючи зниження ризику тромбозу стента через 1-3 місяці після втручання²⁸⁴. Для пацієнтів після ГКС рекомендована 12 місячна ПАТТ, але скорочення її термінів також можливе у випадках підвищеного ризику геморагій. Дослідження ПАТТ за участі пацієнтів, які пройшли ПКВ, показало, що прийом клопідогрелю чи прасугрелю довше 12 місяців зменшує частоту ішемічних подій і тромбозів стентів, але не має позитивного впливу на смертність за рахунок зростання кількості кровотеч²⁸⁹. Кращі результати від використання обох препаратів були отримані у хворих, які лікувались з приводу ІМ²⁹⁰. РКД PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) продемонструвало, що у стабільних пацієнтів тривала терапія тикагрелором у дозі 60 чи 90 мг двічі на день, розпочата через ≥ 1 рік після ІМ, супроводжувалась зменшенням КВ ускладнень, у першу чергу інфарктів, але збільшувалась частота нелетальних кровотеч²⁸⁴. Аналіз у підгрупах післяінфарктних пацієнтів високого ризику, з цукровим діабетом, ЗПА чи багатосудинним ураженням КА показав кращі результати при використанні препарату у дозі 60 мг x 2 рази на день²⁹¹⁻²⁹³. Саме така доза тикагрелору (60 мг) вочевидь краще переноситься і схвалена регуляторними органами багатьох країн для цього показання.

3.3.2.2. Антикоагулянти і синусовий ритм

Антикоагулянти пригнічують утворення тромбіну, який відіграє головну роль у процесах згортання крові та активації тромбоцитів. Було навіть показано, що антикоагулянти можуть зменшити ризик артеріальних тромботичних ускладнень. Проте, з'ясувалось, що сучасна ПАТТ, без антикоагулянтів, має вищу ефективність та безпечність у тому числі щодо профілактики тромбозів стентів після ПКВ²⁸⁴. Застосування для вторинної профілактики після ГКС антитромбоцитарної терапії у поєднанні з стандартними дозами антикоагулянтів (варфарину чи апіксабану) пов'язувалося зі значним підвищенням ризику кровотеч^{294,295}. Проте, у нещодавно проведених РКД використання низьких доз антикоагулянтів на додаток до антитромбоцитарної терапії продемонструвало дещо інші результати.

3.3.2.2.1. *Низькі дози ривароксабану.* Ривароксабан, прямий інгібітор фактору Ха, досліджувався у низькій дозі (2,5 мг двічі на день) у кількох популяціях хворих із синусовим ритмом. Ця доза становить чверть від стандартного дозування, що використовується у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). Ривароксабан у дозі 2,5 мг двічі на день, порівняно з плацебо, зменшував значення комбінованої кінцевої точки, яка включала ІМ, інсульту та випадки КВ смерті, у стабільних пацієнтів після нещодавно перенесеного ГКС. Підвищення ризику нелетальних кровотеч у зазначеному КД поєднувалось із достовірним

зниженням частоти серцево-судинної (2.7% проти 4.1%, $P=0.002$) та загальної смертності (2.9% проти 4.5%, $P=0.002$) на фоні активної терапії, порівняно з плацебо, відповідно²⁹⁶.

У наступному дослідженні COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) порівнювали 3 варіанти лікування стабільних пацієнтів з КВ захворюваннями атеросклеротичного генезу: ривароксабан 2,5 мг двічі на день + АСК, монотерапія АСК 100 мг/дн та монотерапія ривароксабаном 5 мг двічі на день. Найефективнішою щодо покращення кінцевих показників виявилась комбінована терапія з ривароксабаном, порівняно з монотерапією АСК, (ВР 0.76; ДІ, 0.66 - 0.86; $P<0.001$). Незначне підвищення ризику геморагічних ускладнень стосувалось переважно нефатальних випадків²⁹⁷. Найрезультативнішим було лікування пацієнтів категорії підвищеного ризику з цукровим діабетом, ЗПА, хронічною хворобою нирок (ХХН), а також курців.

У РКД GEMINI-ACS (A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome), за участі пацієнтів з ГКС після ПКВ ривароксабан (2,5 мг двічі на день) порівнювали з АСК, у комбінації з інгібіторами P2Y12 (клопідогрелем чи тикагрелором). Безпечність обох варіантів терапії виявилась однаковою, але для її підтвердження необхідно більше досліджень²⁹⁸, також невідома безпечність проведення ПКВ без попередньої терапії АСК.

3.3.2.3. Антикоагулянти та фібриляція передсердь

Антикоагулянтна терапія рекомендується у пацієнтів з ФП та ХКС для зменшення частоти ішемічного інсульту та інших ішемічних ускладнень. Антикоагулянти у пацієнтів з ФП продемонстрували кращу ефективність ніж монотерапія АСК чи ПАТТ на основі клопідогрелю для профілактики інсульту, а, отже, вона рекомендована для цього показання.²⁹⁹ Коли пероральний антикоагулянт призначають пацієнту з ФП, який придатний до лікування пероральним антикоагулянтом, не антагоністом вітаміну К (НОАС; апіксабан, дабігатран, едоксабан чи ривароксабан), рекомендується віддати перевагу НОАС, а не антагоністу вітаміну К (АВК).²⁹⁹

Коментар робочої групи: Пацієнтам з ІХС та ФП для зниження ризику ішемічних ускладнень, у першу чергу ішемічного інсульту, рекомендована терапія антикоагулянтами. Основні принципи щодо її призначення представлені у відповідних міжнародних та вітчизняних рекомендаціях. Якщо це можливо, перевага надається сучасним препаратам - новим пероральним антикоагулянтам (НПА) (апіксабан, дабігатран, едоксабан чи ривароксабан). В окремих випадках можуть бути використані антагоністи вітаміну К (АВК), здебільшого варфарин.

3.3.2.3.1. Комбінація антикоагулянтів та антитромбоцитарної терапії після перкутаного коронарного втручання (ПКВ) у пацієнтів з ФП чи іншими показаннями щодо застосування антикоагулянтів. На сьогодні жодне дослідження не було сконцентроване на пацієнта з ХКС та ФП, які підлягають ПКВ, і клінічні рішення мають базуватися на клінічних дослідженнях, що включають велику кількість пацієнтів з ГКС. Для ведення пацієнтів перед проведенням процедури рекомендується уникати припинення застосування АВК, якщо можливо, в той час як рекомендовано припинити терапію НОАС протягом 12-48 годин перед

плановою ПКВ, залежно від функції нирок та конкретного режиму застосування NOAC.³⁰⁰ Доступ через променевою артерію є бажанішим, паралельно із застосуванням нефракціонованих гепаринів під час процедури або у стандартній дозі (70–100 Од/кг), чи у пацієнтів, яким продовжують вводити АВК, у нижчій дозі 30–50 Од/кг.³⁰⁰ Рекомендується попереднє лікування за допомогою АСК у дозі 75–100 мг на добу, і рекомендується віддавати перевагу клопідогрелю (навантажувальна доза 300–600 мг, якщо не проводиться довготривала підтримувальна терапія) над прасугрелем чи тикагрелором.³⁰⁰ У пацієнтів, які отримують АВК та АСК і клопідогрель після ПКВ, міжнародне нормалізоване відношення має бути у діапазоні 2,0–2,5, з досягненням довшого часу у терапевтичному діапазоні (> 70 %).³⁰⁰ Після досліджень різних антитромботичних режимів після ПКВ, що розглядалися у попередніх Рекомендаціях,^{88,284} у дослідженні AUGUSTUS (Відкрите факторіальне, рандомізоване, контрольоване випробування 2 × 2 для оцінки безпеки апіксабану проти антагоністу вітаміну К і АСК проти плацебо АСК у пацієнтів з фібриляцією передсердь та гострим коронарним синдромом чи перкутанним коронарним втручанням) по-перше продемонструвало, що апіксабан у дозі 5 мг b.i.d. (тобто, у схваленій дозі для тромбопрофілактики ФП) пов'язувався з достовірно меншою частотою серйозних чи клінічно відповідних несерйозних кровотеч ніж АВК; а, по-друге, що АСК порівняно з плацебо пов'язувався з достовірно більшою частотою кровотеч, при цьому найбільш безпечною була комбінація апіксабану та плацебо додатково до інгібітору P2Y12 (переважно клопідогрелю).³⁰¹ Проте, було чисельно, але не достовірно більше випадків тромбозу стента у групі плацебо, а не АСК, і дослідження не мало статистичної потужності для оцінки різниці у цих ускладненнях між групами.³⁰¹ Отже, якщо занепокоєння стосовно ризику тромбозу переважає над занепокоєнням стосовно ризику кровотечі, рекомендується потрібна терапія [пероральний антикоагулянт (ОАС), АСК та клопідогрель] протягом ≥ 1 місяця, щоб охопити період, коли тромбоз стента вважається вищим ніж ризик кровотечі.^{300,301} На сьогодні існують обмежені докази на підтвердження використання ОАС з тикагрелором чи прасугрелем в якості подвійної терапії після РСІ як альтернатива потрібній терапії.^{300,301}

3.3.2.3.2. Довготривала комбінована терапія у пацієнтів з ФП чи іншими показаннями до антикоагулянтної терапії. У пацієнтів з ФП по закінченню 6–12 місячного терміну після ПКВ рекомендується монотерапія ОАС, оскільки бракує специфічних даних на підтримку довготривалого використання комбінації ОАС та одного з антитромбоцитарних препаратів. Проте, у дуже виняткових випадках з високим ризиком тромботичних ускладнень можна розглядати питання про подвійну терапію ОАС з АСК чи клопідогрелем³⁰⁰.

3.3.2.4. Інгібітори протонної помпи (ІПП) знижують ризик шлунково-кишкових кровотеч при ушкодженнях ШКТ, у зв'язку з цим, вони показані пацієнтам, які отримують антитромбоцитарні препарати²⁷⁵. Довготривале використання ІПП асоціюється з гіпомагніємією, але необхідність моніторингу рівнів магнію у таких випадках невизначена. Препарати, які пригнічують СYP2C19, зокрема омепразол та езомепразол, можуть послаблювати фармакодинамічну дію клопідогрелю. Хоча клінічне значення такої взаємодії залишається не вивченим, а її вплив щодо КВ ускладнень чи тромбозу стентів не був продемонстрований, одночасне застосування омепразолу чи езомепразолу з клопідогрелем не рекомендується.

3.3.2.5. Кардіохірургія та антитромботична терапія

Пацієнтам з ХКС перед проведенням планових операцій на серці зазвичай рекомендують продовжувати прийом АСК і відмінити інші антитромботичні засоби. Строки щодо відміни залежать від тривалості дії препарату та показань для його призначення (прасугрель слід відмінити за ≥ 7 , клопідогрель за ≥ 5 , тикагрелор за ≥ 3 , ривароксабан, апіксабан, едоксабан та дабігатран за 1–2 дні до втручання, враховуючи призначені дози та функцію нирок). Повернення до прийому АСК після АКШ може покращити прохідність шунтів³⁰². Роль ПАТТ чи подвійної терапії з АСК і ривароксабаном після АКШ невідома, оскільки бракує великих проспективних досліджень. Існуючі результати деяких РКД вказують на кращу прохідність імплантатів у разі застосування ПАТТ, порівняно з монотерапією АСК.^{284,303,304}

3.3.2.6. Некардіологічні хірургічні втручання та антитромботична терапія

Некардіологічні хірургічні втручання у пацієнтів з ІХС пов'язані з підвищеним ризиком ІМ. Після ПКВ, якщо це можливо, рекомендується відтермінувати заплановані операції, до завершення визначеного курсу ПАТТ. Зазвичай, це означає перенесення терміну операції на ≥ 6 місяців, але багатопрофільна команда, до складу якої входить інтервенційний кардіолог, за наявності відповідних показань може розглядати можливість втручання у період від 3 до 6 місяців. Проведення некардіологічних операцій, як правило, не потребує відміни АСК, оскільки користь від прийому препарату переважає ризик кровотечі²⁸⁴. Виняток становлять процедури, пов'язані з надзвичайно високим ризиком геморагічних ускладнень (внутрішньочерепні втручання, трансуретральна простатектомія, внутрішньоочні втручання тощо).

У РКД COMPASS залучали пацієнтів з ІХС, які пройшли реваскуляризацію периферичних артерій нижніх кінцівок. Призначення таким хворим АСК з ривароксабаном (2,5 мг х 2 рази/дн), порівняно з одним АСК, мало суттєві переваги і супроводжувалось зменшенням частоти серйозних судинних ускладнень з боку кінцівок та смертності. З огляду на отримані результати міжнародні експерти радять проводити стратифікацію ризиків у пацієнтів із ЗПА атеросклеротичного генезу після судинних втручань перед обранням антитромбоцитарної терапії^{305,306}.

Рекомендації стосовно профілактики КВ ускладнень у пацієнтів із хронічною ІХС

Рекомендації	Клас а	Рівень б
Антитромботична терапія у пацієнтів із хронічною ХКС та синусовим ритмом		
АСК у дозі 75–100 мг на добу рекомендується пацієнтам із перенесеним ІМ чи після реваскуляризації ²⁷⁰	I	A
Клопідогрель у дозі 75 мг рекомендується в якості альтернативи пацієнтам з непереносимістю АСК ²⁷³	I	B
Клопідогрель у дозі 75 мг може розглядатися замість АСК у симптомних чи безсимптомних пацієнтів зі ЗПА, ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі	IIb	B
АСК у дозі 75–100 мг на добу показаний усім пацієнтам з підтвердженим діагнозом ІХС	IIb	C
Приєднання другого антитромботичного препарату до АСК для довготривалої вторинної профілактики варто розглядати у пацієнтів з	IIa	A

Рекомендації	Клас а	Рівень б
високим ризиком КВ ускладнень ^c , але без високого ризику кровотечі ^d (див. Таблицю 9 для отримання інформації про можливі варіанти) ^{289,296,297,307}		
Додавання другого антитромботичного препарату до АСК для довготривалої вторинної профілактики можна розглядати у пацієнтів з принаймі помірно підвищеним ризиком ішемічних ускладнень ^c та без високого ризику кровотечі ^d (див. Таблицю 9 для отримання інформації про можливі варіанти). ^{289,296,297,307}		
Антитромботична терапія у пацієнтів з ХКС та синусовим ритмом після ПКВ		
АСК у дозі 75–100 мг на добу рекомендується усім пацієнтам після стентування	I	A
Клопідогрель у дозі 75 мг на добу (після навантажувальної дози 600 мг чи > 5 днів підтримуючої терапії) рекомендується додатково до АСК протягом 6 місяців після стентування КА, незалежно від типу стента, за винятком випадків, коли показана менша тривалість ПАТТ (1–3 місяці) через ризик життєво-небезпечних геморагій ²⁸⁴	I	A
Клопідогрель у дозі 75 мг на добу (після навантажувальної дози 600 мг чи > 5 днів підтримуючої терапії) варто розглянути додатково до АСК на період 3 місяців у пацієнтів після ПКВ з підвищеним ризиком життєво-небезпечних кровотеч ²⁸⁴	IIa	A
Клопідогрель у дозі 75 мг на добу (після навантажувальної дози 600 мг чи > 5 днів підтримуючої терапії) варто розглянути додатково до АСК на період 1 місяць у пацієнтів після ПКВ з дуже високим ризиком життєво-небезпечних кровотеч ²⁸⁴	IIb	C
Прасургрель чи тикагрелор можуть розглядатись, принаймні, як початкова терапія, у специфічних ситуаціях з потенційно високим ризиком тромбозу після планового стентування (наприклад, субоптимальне встановлення стента, складність анатомії головного стовбура лівої вінцевої артерії, полісудинне стентування тощо) чи, якщо ПАТТ неможлива через непереносимість АСК	IIb	C
Антитромботична терапія у пацієнтів з ХКС та ФП		
Пацієнтам з ФП, по можливості, рекомендовано надавати перевагу NOAC ^f перед АВК ^{299,301,308-311}	I	A
Довготривала терапія антикоагулянтами (NOAC чи АВК з часом у терапевтичному діапазоні >70 %) рекомендована пацієнтам з ФП та показниками за шкалою CHA2DS2- VASc ^g ≥ 2 у чоловіків та ≥ 3 у жінок ²⁹⁹	I	A
Питання про довготривалу терапію ОАС (NOAC чи АВК з часом у терапевтичному діапазоні >70 %) доцільно розглянути у пацієнтів з ФП та показниками за шкалою CHA2DS2- VASc ^g 1 у чоловіків та 2 у жінок ²⁹⁹	IIa	B
АСК у дозі 75–100 мг на добу (чи клопідогрель у дозі 75 мг на добу) може розглядатись додатково до довготривалої терапії антикоагулянтами у пацієнтів з ФП, які перенесли ІМ та мають високий ризик рецидиву КВ ^c ускладнень, але без високого ризику кровотеч ^d 295,297,299	IIb	B
Антитромботична терапія у пацієнтів після ПКВ з ФП чи іншим показаннями до застосування антикоагулянтів		
Пацієнтам, які потребують стентування коронарних артерій, перед процедурою показані АСК і клопідогрель	I	C

Рекомендації	Клас а	Рівень б
По можливості, у комбінованій антитромбоцитарній терапії, рекомендовано надавати перевагу NOAC (апіксабан 5 мг двічі на добу, дабігатран 150 мг двічі на добу, едоксабан 60 мг один раз на добу чи ривароксабан 20 мг один раз на добу) ^f , перед АВК ^{300,301,308,310,311}	I	A
Якщо застосовується ривароксабан і занепокоєння щодо високого ризику ^d кровотечі переважає над занепокоєнням стосовно тромбозу стента ^h чи ішемічного інсульту, ^g варто розглянути питання про те, щоб віддати перевагу ривароксабану у дозі 15 мг один раз на добу, а не ривароксабану у дозі 20 мг на добу, на період супутньої моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії.. ^{300,301,308,310}	IIa	B
Якщо застосовується дабігатран і занепокоєння щодо високого ризику ^d кровотечі переважає над занепокоєнням стосовно тромбозу стента ^h чи ішемічного інсульту, ^g варто розглянути питання про те, щоб віддати перевагу дабігатрану у дозі 110 мг двічі на добу, а не дабігатрану у дозі 150 мг двічі на добу, на період супутньої моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії.. ^{300,301,308}	IIa	B
Якщо ризик кровотечі високий, а ризик тромбозу незалежно від типу стенту ^h низький, після неускладненої процедури ПКТВ варто розглянути питання про раннє припинення (≤ 1 тижня) прийому АСК ^{301,308-310}	IIa	B
Варто розглянути питання про потрібну терапію аспірином, клопідогрелем та ОАС протягом ≥ 1 місяця, якщо ризик тромбозу стента переважає над ризиком кровотечі, із загальною тривалістю (≤ 6 місяців), що визначається згідно з оцінкою цих ризиків та чітко зазначається під час виписки з лікарні.	IIa	C
У пацієнтів з показанням до застосування АВК в комбінації з АСК та/або клопідогрелем, треба ретельно регулювати інтенсивність дозування АВК з цільовим рівнем міжнародного нормалізаційного співвідношення в діапазоні 2,0-2,5 і з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %.. ^{300,301,308-310}	IIa	B
Можна розглянути питання про подвійну терапію ОАС та тикагрелором чи прасугрелем в якості альтернативи потрібній терапії ОАС, АСК та клопідогрелем у пацієнтів з помірним чи високим ризиком тромбозу стента, ^h незалежно від типу використовуваного стента.	IIb	C
Застосування тикагрелору чи прасугрелю не рекомендується як частина потрібної антитромбоцитарної терапії АСК та ОАС.	III	C
Застосування інгібіторів протонної помпи		
Пацієнтам, які отримують монотерапію АСК, ПАТТ чи монотерапію ОАС та мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі, рекомендоване застосування інгібіторів протонної помпи ²⁸⁴	I	A

ФП — фібриляція передсердь; CHA₂DS₂-VASc = серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років [2 бали], цукровий діабет, інсульт/ТІА [2 бали], захворювання судин, вік 65–74 років та стать [жіноча];

ХХН — хронічна хвороба нирок; ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія; ШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; СН — серцева недостатність; ІМ — інфаркт міокарда; NOAC — пероральні антикоагулянти, не антагоністи вітаміну К; ЗПА — захворювання периферичних артерій; ПКТВ — перкутанне коронарне втручання; АВК — антагоніст вітаміну К; ОАС – пероральний антикоагулянт.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

^cДифузна полісудинна ІХС принаймні з однією з таких характеристик: цукровий діабет, що вимагає прийому препаратів, рецидивуючий ІМ, ЗПА чи ХХН з ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м².

^dВнутрішньочерепний крововилив чи ішемічний інсульт в анамнезі, інша внутрішньочерепна патологія в анамнезі, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча чи анемія через можливу шлунково-кишкову крововтрату, інша патологія ШКТ, пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі, печінкова недостатність, ниркова недостатність з показником ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² / за потреби діалізу, геморагічний діатез чи коагулопатія, старечий вік чи тяжкий клінічний стан.

^eПринаймні одне з переліченого: полісудинна/дифузна ІХС, цукровий діабет, що вимагає прийому препаратів, рецидивуючий ІМ, ЗПА, СН чи ХХН з ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м².

^fДив. коротку характеристику лікарського засобу для отримання інформації про знижену дозу чи протипоказання до застосування кожного NOAC у пацієнтів з ХХН, масою тіла < 60 кг, віком > 75–80 років та/або лікарськими взаємодіями.

^gЗастійна СН, артеріальна гіпертензія, вік >75 років (2 бали), цукровий діабет, інсульт/транзиторна ішемічна атака/емболія в анамнезі (2 бали), ураження судин (САД, підтверджена за допомогою візуалізаційного обстеження чи ангіографії,³¹² ІМ в анамнезі, ЗПА чи бляшка в аорті), вік 65–74 роки та жіноча стать.

^hРизик тромбозу стента охоплює (i) ризик виникнення тромбозу та (ii) ризик смерті після тромбозу стента, і ці обидва ускладнення пов'язані з анатомічними, процедурними та клінічними характеристиками. Чинники ризику у пацієнтів з ХКС об'єднують стентування головного стовбуру лівої вінцевої артерії, проксимального відділу LAD чи останньої прохідної артерії; субоптимальне встановлення стента; довжину стента > 60 мм; цукровий діабет; ХХН; біфуркацію з імплантацією двох стентів; лікування хронічної тотальної оклюзії; та попередній тромбоз стента за належної антитромботичної терапії.

Таблиця 9 Види подвійної антитромботичної терапії (ПАТТ) у комбінації з АСК (75–100 мг/дн) у пацієнтів з високим^a чи помірним^b ризиком КВ ускладнень, без високого ризику кровотеч^c

Препарат	Доза препарату	Показання	З особливою обережністю
Клопідогрель	75 мг x 1 раз/дн	Після перенесеного ІМ протягом 1 року, за відсутності протипоказань	
Прасугрель	10 мг x 1 раз/дн чи 5 мг x 1 раз/дн якщо маса тіла < 60 кг чи вік > 75 років	Після процедури ПКВ із приводу ІМ протягом 1 року, за відсутності протипоказань	Вік > 75 років
Рівароксабан	2,5 мг x 2 рази/дн	Після ІМ, перенесеного >1 року тому, чи за наявності полісудинної ІХС	Кліренс креатиніну 15–29 мл/хв
Тікагрелор	60 мг x 2 рази/дн	Після перенесеного МІ протягом 1 року, за відсутності протипоказань	

Варіанти лікування представлені в алфавітному порядку.

b.i.d. — bis in die (двічі на добу); ІХС — ішемічна хвороба серця; ХХН — хронічна хвороба нирок; DAPT — подвійна антитромбоцитарна терапія; ШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; СН — серцева недостатність; ІМ — інфаркт міокарду; o.d. — omni die (один раз на добу); ЗПА — захворювання периферичних артерій; ПКВ — перкутанне коронарне втручання.

^aВисокий ризик КВ ускладнень визначається як дифузна полісудинна ІХС принаймні з однією з таких характеристик: цукровий діабет, що вимагає прийому препаратів, рецидивуючий ІМ, ЗПА чи ХХН зі ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м².

^bПомірно підвищений ризик КВ ускладнень визначається як принаймні одне з переліченого: полісудинна/дифузна ІХС, цукровий діабет, що вимагає прийому препаратів, рецидивуючий ІМ, ЗПА, СН чи ХХН зі ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м².

^cВисокий ризик кровотечі визначається як внутрішньочерепний крововилив чи ішемічний інсульт в анамнезі, інша внутрішньочерепна патологія в анамнезі, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча чи анемія через можливу шлунково-кишкову крововтрату, інша патологія ШКТ, пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі, печінкова недостатність, геморагічний діатез чи коагулопатія, старечий вік чи тяжкий клінічний стан, та ниркова недостатність з ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²/потреба у діалізі

Коментар робочої групи: Антитромбоцитарні засоби – обов’язкова складова вторинної профілактики ІХС. Частина хворих з високим ризиком ускладнень, з перенесеним ІМ та після реваскуляризаційних процедур, потребує подвійної антитромботичної терапії (ПАТТ). Приймаючи рішення про призначення пацієнтам зі стабільною ІХС довготривалої ПАТТ, лікар повинен враховувати не тільки міжнародний досвід подібної терапії (результати РКД), баланс між її користю та безпечністю (співвідношення ризиків КВ ускладнень та великих геморагій), але і реальні місцеві можливості щодо спостереження за такими хворими та надання їм відповідної допомоги у разі виникнення серйозних кровотеч.

3.3.3. Статини та інші гіполіпідемічні препарати

Пацієнти з підтвердженим діагнозом ІХС відносяться до групи дуже високого ризику щодо серцево-судинних ускладнень, тому їм показане призначення статинів, незалежно від рівня загального холестерину (ХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Цільові значення ХС ЛПНЩ для таких хворих становлять < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл). Якщо отримати такі показники ХС ЛПНЩ за певних обставин неможливо, то рекомендовано їх зниження хоча б на 50 % від початкового рівня. Для більшості пацієнтів з ІХС зазначені результати цілком досяжні на фоні монотерапії статинами. У хворих, яким проводили ПКВ, було продемонстровано ефективність високих доз аторвастатину щодо зменшення кількості перипроцедурних ускладнень, незалежно від попереднього прийому зазначених препаратів.

Коментар робочої групи: У клінічній практиці можливе використання рекомендацій по лікуванню дисліпідемій ESC 2019р.*, в яких більш детально описані цільові значення ХС-ЛПНЩ, в залежності від того, до якої категорії кардіоваскулярного ризику* відноситься пацієнт.

З метою, перш за все, вторинної профілактики, рівень зниження ХС-ЛПНЩ залежить від групи ризику, до якої належить пацієнт:

- для пацієнтів дуже високого ризику рекомендовано* зниження ХС-ЛПНЩ на $\leq 50\%$ від вихідного (тобто від рівня ЛПНЩ у даного пацієнта до початку терапії) та цільове значення ХС-ЛПНЩ < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL);
- для пацієнтів високого ризику рекомендовано* зниження ХС-ЛПНЩ на $\leq 50\%$ від вихідного (тобто від рівня ХС-ЛПНЩ у даного пацієнта до початку терапії) та цільове значення ХС-ЛПНЩ < 1.4 mmol/L (< 70 mg/dL);
- для пацієнтів помірного ризику рекомендовано* цільове значення ХС-ЛПНЩ < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL);
- для пацієнтів низького ризику рекомендовано* цільове значення ХС-ЛПНЩ < 3.0 mmol/L (< 116 mg/dL);

* F. Mach, C. Baigent, A. Catapano et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *European Heart Journal* (2020) 41, 111-188 doi:10.1093/eurheartj/ehz455

За потреби для посилення гіполіпідемічного ефекту рекомендовано додаткове призначення езетимібу. У пацієнтів після ГКС та з цукровим діабетом³¹⁶, прийом препарату супроводжувався суттєвим зниженням як рівнів холестерину, так і частоти КВ ускладнень, за виключенням впливу на показники смертності³¹⁷.

Результати РКД, які публікуються з 2015 року, свідчать про потужну гіполіпідемічну дію нових препаратів, інгібіторів пропротеїн конвертази субтилізин/кексин 9 типу (PCSK9) (еволокумаб³²⁰ та алірокумаб^{321,322}). Призначення інгібіторів PCSK9 супроводжувалось стабільним зниженням рівня ХС ЛПНЩ, зокрема до < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл). Окрім того, у РКД ці препарати продемонстрували зниження частоти КВ ускладнень, переважно ішемічних, з незначним чи відсутнім впливом на показники смертності³²⁴. Слід зазначити, що дуже низькі рівні холестерину добре переносяться хворими та асоціюються з меншою

частотою серцево-судинних подій,³²⁵ але висока вартість інгібіторів PCSK9 не по кишені системам охорони здоров'я багатьох країн³²⁶, невідома також безпечність довготривалого використання таких препаратів. Ці чинники на сьогодні суттєво обмежують їх призначення. Застосування афрезу ліпропротеїнів низької щільності та нових фармакологічних засобів, таких як міпомерсен, ломітапід чи інклісіран, вимагає подальших досліджень.

Коментар робочої групи: лікарські засоби: алірокумаб, міпомерсен, ломітапід та інклісіран станом на 11.05.2021 в Україні не зареєстровані.

Коментар робочої групи: Статини рекомендовані усім пацієнтам з діагнозом ІХС за відсутності протипоказань. Нові гіполіпідемічні засоби, інгібітори PCSK9, є моноклональними антитілами людини. Механізм їх дії пов'язаний із селективною блокадою циркулюючої PCSK9, субстанції яка забезпечує природний розпад рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (Р-ЛПНЩ), що в результаті призводить до збільшення останніх на поверхні клітин печінки і, відповідно, до зниження сироваткової концентрації часток ХС ЛПНЩ. Препарати показані пацієнтам з ІХС категорії високого ризику, особливо за наявності сімейних гетерозиготних дисліпідемій та сімейних історій ранніх КВ ускладнень, якщо іншим способом не вдається досягти цільових значень ХС ЛПНЩ.

Потрійна терапія (статин+ езетиміб+ інгібітори PCSK9) призначалась у РКД по вивченню інгібіторів PCSK9 у невеликого відсотку хворих-учасників. Результати такого лікування, з огляду на ефективність та безпечність, спеціально не аналізувались і залишаються невизначеними.

3.3.4. Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Інгібітори АПФ рекомендовані пацієнтам з ІХС та супутньою артеріальною гіпертензією, дисфункцією ЛШ³²⁸⁻³³⁰ чи СН з ФВЛШ $\leq 40\%$, цукровим діабетом³³⁴ чи ХХН, за відсутності протипоказань (наприклад, тяжкого порушення функції нирок, гіперкаліємії тощо). У разі непереносимості інгібіторів АПФ можуть бути використані блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА). За відсутності додаткових показань доцільність призначення інгібіторів АПФ пацієнтам із хронічною ІХС залишається невизначеною. Наприклад, мета-аналіз 24 РКД за участі пацієнтів з ІХС без СН (n=61 961) показав, що інгібітори ренін-ангіотензинової системи вірогідно зменшували відносний ризик КВ ускладнень, але лише у порівнянні з плацебо, а не активним лікуванням, і за умови достатньої частоти контрольованих подій.³³⁶

Проте, не в усіх дослідженнях було продемонстровано, що інгібітори АПФ зменшують частоту загальної смертності, серцево-судинної смерті, нелетального ІМ, інсульту чи СН у пацієнтів з атеросклерозом та без порушення функції ЛШ.^{331,332}

Неприлізин — це ендогенний ензим, що розщеплює вазоактивні пептиди, наприклад, брадикінін та натрійуретичний пептид. Фармакологічне пригнічення неприлізину підвищує рівні цих пептидів, посилюючи діурез, натрійурез, розслаблення міокарду та антиремоделювання, а також знижує секрецію реніну та альдостерону. Першим у цьому класі препаратів є LCZ696, що поєднує валсартан та сакубітрил (інгібітор неприлізину) в одній таблетці. У пацієнтів з СН (ФВЛШ $\leq 35\%$), у яких симптоми зберігаються попри оптимальне лікування інгібітором АПФ, бета-блокатором та антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів (МРА), рекомендується сакубітрил/валсартан для заміщення інгібітору АПФ з метою подальшого зниження ризику госпіталізації та смерті через СН у амбулаторних пацієнтів.³³⁷

Блокатори мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон чи еплеренон) показані хворим після ІМ, які вже отримують терапевтичні дози інгібітору АПФ та ББ, мають ФВ

ЛШ ≤ 35 % та страждають на цукровий діабет чи СН.^{338,339} Треба дотримуватися обережності у разі призначення препаратів пацієнтам з порушенням функції нирок (розрахункова ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) та калієм у сироватці крові $\geq 5,0$ ммоль/л.³⁴⁰

Коментар робочої групи: Міжнародна спільнота розглядає нові можливості щодо впливу колхіцину на прогноз пацієнтів із хронічною ІХС. За даними дослідження LoDoCo2 (2020), використання низьких доз препарату супроводжувалось вірогідним зниженням комбінованої кінцевої точки (КВ смерть+ ІМ+ ішемічний інсульт+ потреба у реваскуляризації). Хворі отримували колхіцин (по 0.5 мг/дн) або плацебо, у середньому, протягом 30 місяців, на додаток до базової терапії з антитромбоцитарними та гіполіпідемічними засобами. На фоні призначення колхіцину ризик великих КВ ускладнень був приблизно на третину меншим (6.8% проти 9.6% у групі плацебо), $p < 0.001$.

Рекомендації стосовно профілактики КВ ускладнень

Гіполіпідемічні препарати	Клас ^a	Рівень ^b
Статини рекомендовані усім пацієнтам із ХКС ^{341,342}	I	A
Якщо цільові значення ^c ХС ЛПНЩ не були досягнуті за допомогою максимально переносимої дози статину, рекомендована комбінація статину з езетимібом ^{317,320}	I	B
Для пацієнтів дуже високого ризику, які не досягли цільових значень ^c ХС ЛПНЩ з максимальною переносимою дозою статину та езетимібу, рекомендована комбінація статину з інгібітором PCSK9 ^{320,323}	I	A
Інгібітори АПФ		
Інгібітори АПФ (при їх непереносимості чи появі побічних реакцій - БРА) рекомендовані пацієнтам з ІХС за наявності супутньої патології (СН, АГ, чи цукровий діабет) ³²⁸⁻³³⁰	I	A
Пацієнтам з ІХС, які мають дуже високий ризик КВ ускладнень, варто розглянути доцільність застосування інгібіторів АПФ ^{331,332,335,336}		A
Інші препарати		
Бета-блокатори рекомендовані пацієнтам з дисфункцією ЛШ чи систолічною СН ^{211,2212,214}	I	A
Після STEMI, варто розглянути довготривалу пероральну терапію бета-блокатором. ^{213,220-222,225,343}	IIa	B

АПФ — ангіотензин перетворюючий фермент; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину; СН — серцева недостатність; ЛШ — лівий шлуночок; PCSK9 — пропротеїн конвертаза субтилізин-кексин 9 типу; STEMI — інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

^cЦілі лікування продемонстровані у Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства атеросклерозу для ведення пацієнтів з дисліпідемією.³¹⁵

Коментар робочої групи: Пацієнти з ІХС, як з іншою кардіоваскулярною патологією та КВ факторами ризику, належать до особливо вразливої категорії щодо розвитку ускладнень при захворюванні на COVID-19, включаючи атеротромбоз. Лікарі мають інформувати таких хворих про обов'язкове продовження загальноприйнятої фармакотерапії з використанням

антиангінальних засобів, АСК та статинів. Слід зазначити, що попередній прийом АСК та статинів, окрім вторинної профілактики КВ подій, позитивно впливав на прогноз хворих з COVID-19, зокрема, знижуючи показники госпітальної смертності.

На початку пандемії виникали певні питання щодо безпечності інгібіторів АПФ та БРА. Ці препарати збільшують експресію відповідних рецепторів (до ангіотензину₂), і було невідомо, як це може вплинути на сприйнятливості до вірусу SARS-CoV-2, який використовує ці рецептори для проникнення у клітину. Проблема полягала також у тому, що названі групи засобів широко застосовуються у кардіологічній практиці і вважаються основою сучасної антигіпертензивної терапії. Проте, дотепер не було отримано жодних даних, які б свідчили про негативні наслідки прийому інгібіторів АПФ та БРА у хворих на COVID-19. Ряд досліджень, навпаки, показали, що зниження рівня ангіотензину 2 під впливом зазначених препаратів, захищає легені від ушкодження. У підсумку визнано, що пацієнти з ІХС та АГ, які отримували антигіпертензивні препарати, включаючи інгібітори АПФ та БРА, повинні продовжувати лікування.

Враховуючи підвищений ризик тромбоутворення, хворим з ІХС і COVID-19 необхідно ретельно дотримуватись приписів щодо прийому антитромботичних засобів.

Призначаючи терапію пацієнту з ІХС та COVID-19 слід враховувати можливу взаємодію кардіологічних препаратів і медикаментів для лікування інфекційного захворювання (зокрема, противірусних, азитроміцину тощо).

3.3.5. Замісна гормональна терапія

Результати великих рандомізованих досліджень показують, що замісна гормональна терапія не дає жодної прогностичної користі та збільшує ризик ССЗ у жінок віком > 60 років.³⁴⁴

3.4. Реваскуляризація

У пацієнтів зі стабільною ХКС оптимальна фармакотерапія відіграє ключову роль у зменшенні симптомів, призупиненні прогресування атеросклерозу та профілактиці атеротромботичних ускладнень. Реваскуляризація міокарда рекомендована у якості доповнення до фармакотерапії, а не замість неї. Метою реваскуляризації є зменшення симптомів стенокардії та/або покращення прогнозу хворих. Офіційні європейські настанови розглядають реваскуляризацію у пацієнтів з ангінальними нападами як терапію другої лінії за неефективності медикаментозного лікування. Проте, наявність клінічної симптоматики погіршує якість життя, обмежує фізичну активність, може спровокувати депресію та супроводжується повторними візитами до лікаря і госпіталізаціями з незадовільними результатами^{345,346}.

Коментар робочої групи: В цілому, за наявності тяжкої стенокардії напруження (на рівні III ФК і вище), низької ТФН, а також враховуючи потреби та побажання пацієнта доцільно розглянути можливість проведення процедури з реваскуляризації міокарда, навіть за відсутності інших показань.

Реваскуляризація шляхом ПКВ чи АКШ може ефективно зменшити симптоми стенокардії/ішемії та потребу у антиангінальних препаратах, підвищити толерантність до фізичних навантажень і в результаті – суттєво покращити якість життя порівняно зі стратегією виняткового застосування фармакотерапії. Зазначені положення підтверджуються даними 5-річного спостереження у дослідженні FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2). Реваскуляризація покращувала якість життя хворих, зменшувала використання антиангінальних препаратів та частоту пов'язаних з ними побічних реакцій³⁴⁷. В РКД ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy or Angioplasty in stable angina) вперше була використана імітація процедури ПКВ у групі контролю, враховуючи значний вплив ефекту плацебо на результати дослідження. Слід підкреслити, що це РКД викликало багато дискусій, воно є невеликим за обсягом, має короткий період спостереження та недостатню статистичну потужність для

оцінки кінцевих точок²⁶². Проте, імітація ПКВ без реальної реваскуляризації не супроводжувалась достовірним підвищенням ТФН у залучених пацієнтів.

Реваскуляризацію міокарда (ПКВ чи АКШ) використовують і для покращення прогнозу та запобігання серйозним КВ ускладненням, включно з ІМ та серцево-судинною смертю, у хворих категорії високого ризику зі значними ураженнями коронарного русла.

Існуючі дані, зокрема численні мета-аналізи, у яких порівнювались результати ПКВ з медикаментозною терапією пацієнтів із хронічною ІХС, не виявили суттєвих переваг інвазивної стратегії^{348,349,104,350,351}. Проте, визначена специфічна підгрупа хворих, яким реваскуляризація може покращити прогноз. До них відносять пацієнтів з особливостями анатомічної структури коронарних артерій.

За даними мета-аналізу 100 РКД, Windecker та співав³⁵¹ зробили висновок, що АКШ у тяжких пацієнтів зі стабільною ІХС чинить сприятливий вплив на показники виживання, ризик ІМ та потребу у повторній реваскуляризації, порівняно з медикаментозною терапією. Усі методики зі стентуванням зменшували потребу у реваскуляризації, але різною мірою. Сприятливі результати щодо показників виживання, порівняно з фармакотерапією, спостерігались при використанні нової генерації елютинг стентів з покриттям everolimus та zotarolimus (Resolute). У випадках балонної ангіопластики, застосування непокритих металевих чи DES стентів попередніх генерацій (paclitaxel, sirolimus, zotarolimus (Endeavor) ПКВ не мало позитивного впливу на прогноз.

Додатково для визначення показань щодо стентування пацієнтів із хронічною ІХС натепер рекомендовано використовувати показник фракційного резерву кровотоку (ФРК $< 0,80$), який дозволяє оцінити гемодинамічну значущість стенозів коронарних артерій. У РКД FAME 2 порівнювали ефективність оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ) з варіантом поєднання фармакотерапії з ПКВ. Пацієнти, у яких стентування КА проводилось з урахуванням значення ФРК у місці стенозу ($< 0,80$), протягом п'ятирічного спостереження мали достовірно кращі клінічні результати, порівняно з чистою ОМТ. Зокрема, вони рідше потребували невідкладної реваскуляризації (ВР 0,27; ДІ: 0,18–0,41) та мали менший ризик щодо розвитку ІМ (ВР 0,62; ДІ: 0,39–0,99).³⁴⁷ Зазначені дані підтверджуються результатами мета-аналізу 3-х РКД за участі 2400 осіб³⁵². Середній термін спостереження 33 місяці. Проведення стентування КА з урахуванням ФРК, порівняно з тільки ОМТ, дозволило знизити у таких пацієнтів сумарний показник КВ смертності та частоти ІМ майже на третину (ВР 0.74; ДІ:0.56-0.989; P = 0.041).³⁵²

На рисунку 9 підсумовано практичний підхід щодо використання реваскуляризації у пацієнтів зі стабільною ІХС, залежно від симптомів та наявності ішемії, підтверженої за допомогою неінвазивних тестів. Проте, для усіх випадків необхідно оцінювати співвідношення ризик/ користь і приймати рішення щодо проведення хірургічних (АКШ) чи ендovasкулярних (ПКВ) процедур за умови, що очікувана від них користь переважає потенційні ризики. Ключовим також є прийняття спільного рішення лікаря та пацієнта, який повинен отримати повну інформацію про можливі переваги та недоліки обох стратегій терапії, включно з ризиком геморагічних ускладнень, обумовлених необхідністю ПАТТ у разі реваскуляризації за допомогою ПКВ.

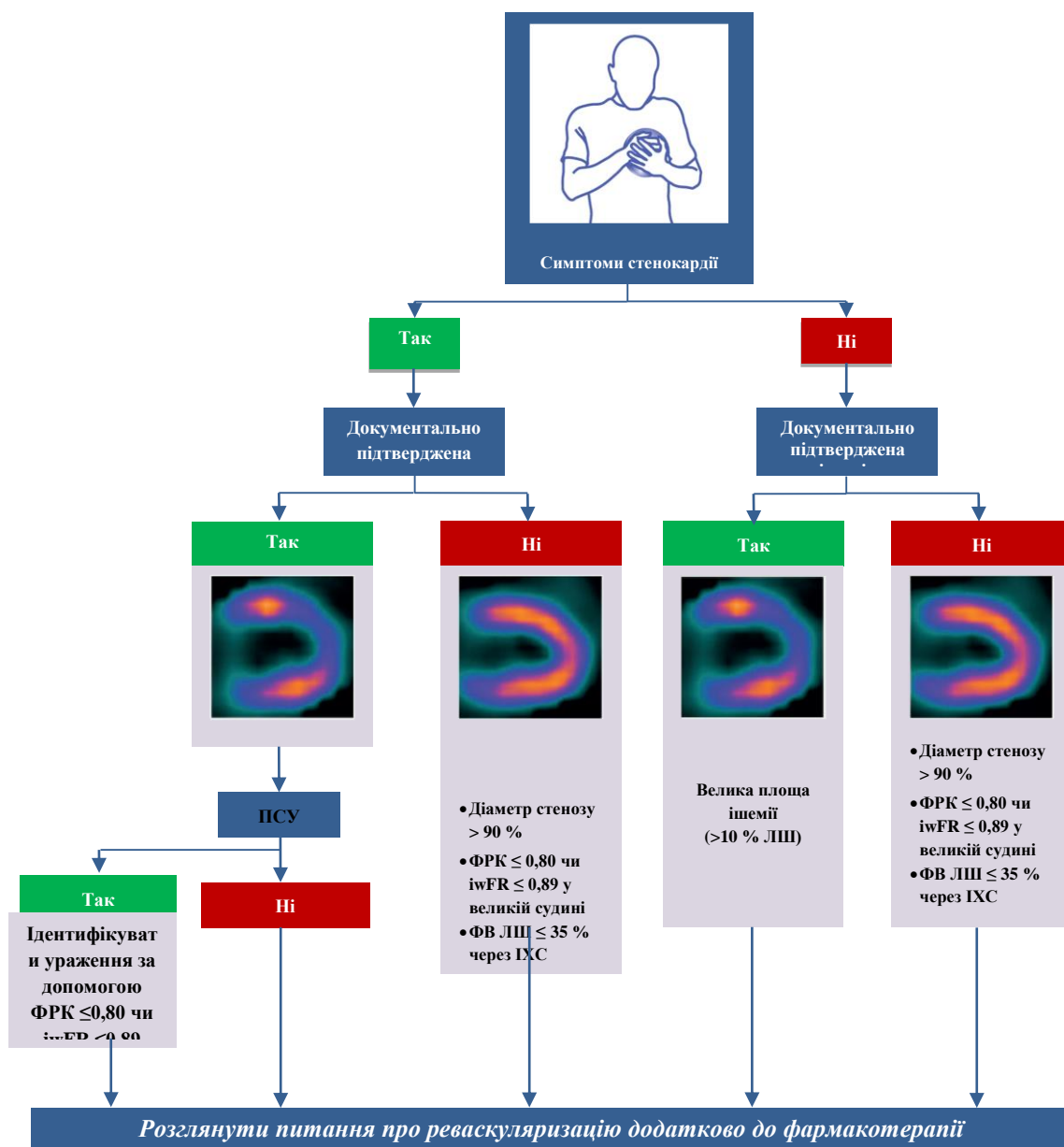


Рисунок 9 Алгоритм щодо вибору терапевтичної стратегії для пацієнтів із хронічною ІХС (Модифіковано за ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes, 2019) Рішення про ревазуляризацію шляхом ПКВ чи АКШ базується на клінічних проявах захворювання та попередньому документальному підтвердженні ішемії. За відсутності такого підтвердження показання до ревазуляризації залежить від інвазивної оцінки тяжкості ураження КА чи прогностичних показань.

ІХС — ішемічна хвороба серця; ФРК — фракційний резерв кровотоку; iwFR — миттєвий градієнт тиску в області стенозу; ЛШ — лівий шлуночок; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ПСУ — полісудинне ураження.

4. Пацієнти з первинною серцевою недостатністю чи зниженою функцією лівого шлуночка

ІХС є найпоширенішою причиною СН в Європі, і майже всі докази з досліджень на користь рекомендацій з ведення пацієнтів, базуються на дослідженні, проведеному у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією.

Патофізіологічний механізм спричиняє систолічну дисфункцію через ушкодження міокарда

та ішемію, і більшість пацієнтів з симптоматичною СН мають знижену фракцію викиду (< 40 %), хоча пацієнти з ХКС також можуть мати симптоматичну СН та збережену фракцію викиду (≥ 50 %). Пацієнтів з симптоматичною СН треба клінічно вести згідно з Рекомендаціями ESC стосовно серцевої недостатності 2016.³⁴⁰

Збір анамнезу має об'єднувати оцінку симптомів, що вказують на СН, особливо це стосується непереносимості фізичного навантаження та задишки під час навантаження. Реєструють усі серйозні ускладнення, пов'язані з ІХС, у минулому, включно з ІМ та реваскуляризацією, а також усі серйозні супутні серцево-судинні патології, що вимагають лікування, наприклад, ФП, артеріальну гіпертензію чи клапанну дисфункцію, а також некардіальну патологію, наприклад, СКД, цукровий діабет, анемію чи рак. Треба розпитати про поточну фармакотерапію, дотримання режиму лікування та переносимість.

Фізикальний огляд має оцінити статус живлення пацієнтів та визначити біологічний вік і когнітивну здатність. Зареєстровані фізикальні ознаки об'єднують частоту серцевих скорочень, серцевий ритм, артеріальний тиск у положенні на спині, серцеві шуми, що свідчать про стеноз аорти чи недостатність мітрального клапана, ознаки застою у легенях з хрипами у базальних відділах чи плевральним випотом, ознаки системного застою з залежним набряком, гепатомегалією та підвищеним тиском у яремних венах.

Реєстрація рутинної ЕКГ надає інформацію про частоту серцевих скорочень та ритм, екстрасистолію, ознаки ішемії, патологічний зубець Q, гіпертрофію, порушення провідності та блокаду ніжок пучка Гіса.

Візуалізаційні обстеження мають об'єднувати ехокардіографію з доплерографією для оцінки доказів ішемічної кардіоміопатії з СН, зі зниженою фракцією викиду, СН з фракцією викиду у помірному діапазоні чи СН зі збереженою фракцією викиду, фокальну/дифузну систолічну дисфункцію ЛШ чи систолічну дисфункцію правого шлуночка, доказів діастолічної дисфункції, гіпертрофії, об'ємів камер серця, функції клапанів та доказів легеневої гіпертензії. Рентгенографія ОГК дозволяє визначати застій у легенях, інтерстиційний набряк, інфільтрацію чи плевральний випіт. Якщо діагноз ІХС не встановлювався, коронарографія (чи коронарна КТА) має проводитися для діагностики та встановлення ступеня ІХС, а також для оцінки можливості реваскуляризації.^{52,53}

Лабораторні аналізи використовуються для визначення рівнів натрійуретичного пептиду з метою виключення чи діагностики підозрюваної СН. Якщо є СН, треба оцінити її ступінь тяжкості.^{25,49} Функція нирок та рівні електролітів у сироватці мають визначатися рутинно для встановлення розвитку ниркової недостатності, гіпонатріємії чи гіперкаліємії, особливо на початку застосування та під час титрування фармакотерапевтичних препаратів.

Ведення пацієнтів з симптомами СН вимагає належної діуретичної терапії, бажано за допомогою петльових діуретиків для зменшення ознак ч симптомів легеневого та системного застою. Інгібітори RAS (інгібітори АПФ, ARB, інгібітори рецепторів ангіотензину-неприлізину) та адренергічних рецепторів (бета-блокатори) показані у всіх симптоматичних пацієнтів з СН.³⁴⁰ У пацієнтів з персистуючими симптомами також показане застосування MRA. Збільшення дози цих препаратів має бути поступовим для уникнення симптомів систолічної гіпотензії, ниркової недостатності чи гіперкаліємії.

Пацієнти, у яких зберігаються симптоми, і які мають систолічну дисфункцію ЛШ та докази шлуночкового порушення ритму чи блокади ніжок пучка Гіса, можуть бути придатні для імплантації пристрою [ресинхронізуюча серцева терапія (CRT)/кардіовертер-дефібрилятор, що імплантується]. Такі пристрої можуть забезпечити симптоматичне полегшення, знизити

смертність та покращити виживаність.³⁵³⁻³⁵⁶ Пацієнти з СН можуть швидко стати декомпенсованими після початку передсердної чи шлуночкової аритмії, і їх треба лікувати згідно з даною Клінічною настановою. Пацієнти з СН та гемодинамічно значним аортальним стенозом чи мітральною недостатністю можуть потребувати черезшкірного чи хірургічного втручання.

Реваскуляризація міокарда варто розгадати у придатних пацієнтів з СН на основі їхніх симптомів, анатомії коронарних судин та профілю ризику. Успішна реваскуляризація у пацієнтів з СН через ішемічну кардіоміопатію може зменшити дисфункцію ЛШ та прогноз шляхом зменшення ішемії «сплячого» міокарду до життєздатного. За можливості, дуже рекомендується співпрацювати з багатопрофільною командою з питань СН.^{348,357,358}

Загальні рекомендації щодо ведення пацієнтів із хронічною ІХС та симптоматичною серцевою недостатністю на фоні ішемічної кардіоміопатії та систолічної дисфункції лівого шлуночка

Рекомендації стосовно фармакотерапії	Клас ^a	Рівень ^b
Терапія діуретиками рекомендується у симптоматичних пацієнтів з ознаками легеневого чи системного застою для зменшення симптомів СН. ^{359,360}	I	B
Бета-блокатори рекомендуються як обов'язковий компонент лікування через їхню ефективність для полегшення симптомів стенокардії та зменшення захворюваності та смертності у пацієнтів з СН. ^{214,361-367}	I	A
Терапія інгібіторами АПФ рекомендується у пацієнтів з симптоматичною СН чи безсимптомною дисфункцією ЛШ після ІМ, для полегшення симптомів та зменшення захворюваності і смертності. ^{333,368}	I	A
ARВ рекомендуються в якості альтернативи у пацієнтів з непереносимістю до інгібіторів АПФ чи інгібіторів рецепторів ангіотензину-неприлізину у пацієнтів з персистуючими симптомами попри оптимальну фармакотерапію. ^{337,369}	I	B
MRA рекомендуються пацієнтам, симптоми у яких зберігаються попри належне лікування інгібітором АПФ та бета-блокатором, для зменшення захворюваності та смертності. ^{360,370}	I	A
Варто розглянути питання про пероральні нітрати короткої дії чи кризьшкірні нітрати (ефективне антиангінальне лікування, безпечне при СН). ³⁷¹	IIa	A
Варто розглянути застосування івабрадину у пацієнтів з синусовим ритмом, ФВЛШ ≤ 35 % та частотою серцевих скорочень > 70 б.р.м. у спокої, у яких симптоми зберігаються попри належне лікування бета-блокатором, інгібітором АСЕ та MRA, для зниження захворюваності та смертності. ^{238,372,373}	IIa	B
Амлодипін можна розглядати для зменшення симптомів стенокардії у пацієнтів з СН, які не переносять бета-блокатори, і він визнаний безпечним у пацієнтів з СН. ^{374,375}	IIb	B

Рекомендації стосовно фармакоterapiї	Клас ^a	Рівень ^b
Стосовно пристроїв, супутньої патології та реваскуляризації		
У пацієнтів з СН та брадикардією з атріовентрикулярною блокадою високого ступеня, яким необхідний штучний водій ритму, рекомендується CRT з водієм ритму, а не стимуляція правого шлуночка. ³⁵³	I	A
Кардіовертер-дефібрилятор, що імплантується, рекомендується пацієнтам з документально зареєстрованою шлуночковою аритмією, що спричиняє гемодинамічну нестабільність (вторинна профілактика), а також пацієнтам з симптоматичною СН та ФВЛШ $\leq 35\%$, для зменшення ризику раптової смерті та загальної смертності. ^{354,376-382}	I	A
CRT рекомендується для симптоматичних пацієнтів з СН та синусовим ритмом, з тривалістю комплексу QRS ≥ 150 мсек та морфологією комплексу QRS при блокаді лівої ніжки пучка Гіса, та з ФВЛШ $\leq 35\%$, попри оптимальну фармакоterapiю для полегшення симптомів та зниження захворюваності та смертності. ^{355,356,383-392}	I	A
CRT рекомендується для симптоматичних пацієнтів з СН та синусовим ритмом, з тривалістю комплексів QRS 130–149 мсек та морфологією комплексу QRS при блокаді лівої ніжки пучка Гіса, та з ФВЛШ $\leq 35\%$, попри оптимальну фармакоterapiю для полегшення симптомів та зниження захворюваності та смертності. ^{355,356,383-392}	I	B
Рекомендується вичерпна оцінка профілю ризику та залучення багатопрофільної команди, включно з лікуванням серйозної супутньої патології, наприклад, артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, цукрового діабету, анемії та ожиріння, а також відмова від паління та зміна способу життя. ³⁹³⁻³⁹⁶	I	A
Реваскуляризація міокарда рекомендується, якщо стенокардія зберігається попри застосування антиангінальних препаратів. ^{348,357,397}	I	A

Інгібітор АПФ — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; ARB — блокатор рецепторів ангіотензину; b.p.m. — удари за хвилину; ХКС — хронічні коронарні синдроми; CRT — ресинхронізуюча серцева терапія; СН — серцева недостатність; БЛНПП — блокада лівої ніжки пучка Гіса; ЛШ — лівий шлуночок; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ІМ — інфаркт міокарда; МРА — антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів. ^aКлас рекомендацій. ^bРівень доказовості.

5. Пацієнти з тривалими хронічними коронарними синдромами

У пацієнтів з тривалими ХКС необхідне позиттєве лікування та спостереження (Рисунок 10). Клінічний перебіг у пацієнтів з ХКС може ставати доброякісним у динаміці. Проте, у пацієнтів з ХКС можуть розвинути різноманітні серцево-судинні ускладнення, і вони можуть підлягати проведенню терапевтичних заходів, деякі з яких безпосередньо пов'язані з ІХС, а деякі — мають терапевтичну чи прогностичну взаємодію з основним захворюванням. У пацієнтів без симптомів може виникнути ризик ускладнень, а, отже, оцінка статусу ризику стосується як симптоматичних, так і безсимптомних пацієнтів.

Може проводитися періодична оцінка індивідуального ризику пацієнта (Рисунок 10). Було продемонстровано, що шкали, де застосовуються клінічні параметри, можуть прогнозувати наслідки у пацієнтів з ХКС. Окрім цього, якщо клінічні параметри доповнюються біомаркерами, така оцінка ризику може бути навіть більш точною. У 2017 році була розроблена модель для прогнозування серцево-судинної смертності у пацієнтів з ХКС на

основі біомаркерів, і вона пройшла незалежну валідацію.³⁹⁸

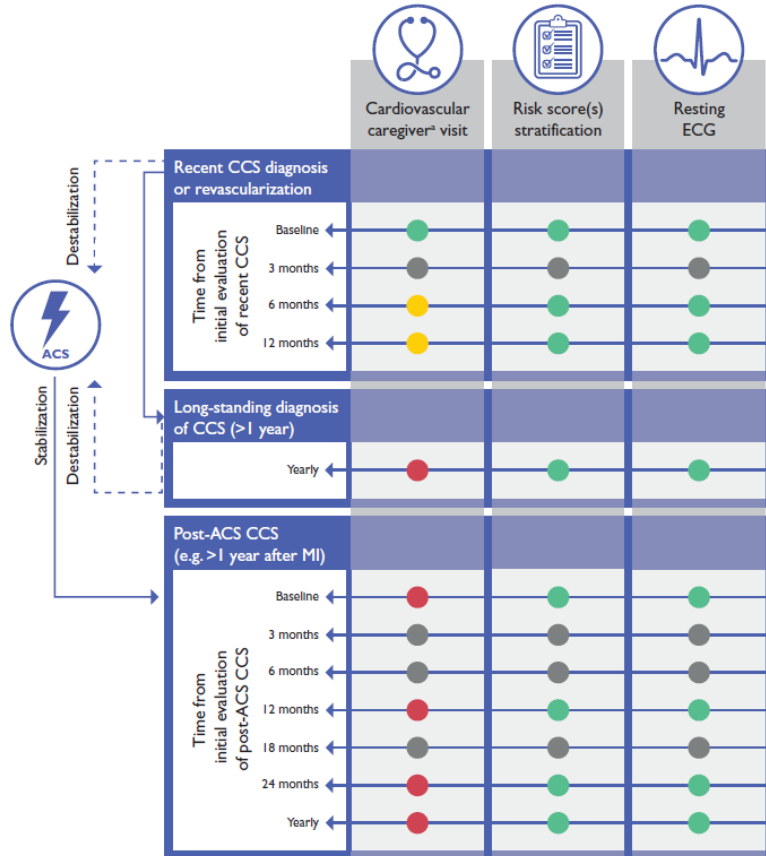
5.1. Пацієнти зі стабілізованими симптомами протягом менше 1 року після гострого коронарного синдрому чи пацієнти, яким нещодавно провели реваскуляризацію

Після реваскуляризації та/або ГКС/ІМ (< 1 року), пацієнти потребують більш ретельного медичного нагляду, оскільки існує вищий ризик ускладнень та суттєво змінюється фармакотерапія. Тому, протягом першого року спостереження рекомендовані, як мінімум, два візити до лікаря. У хворих, які мали систолічну дисфункцію ЛШ перед реваскуляризацією чи під час ГКС, через 8-12 тижнів після втручання показана ЕхоКГ для оцінки функції ЛШ. Після реваскуляризації ФВ ЛШ може покращитись завдяки відновленню перфузії і, відповідно, функції гібернованого міокарда⁵²⁻⁵³. Проте, ситуація може і погіршитись у зв'язку з супутніми захворюваннями (наприклад, патологією клапанів, інфекцією/запаленням, аритмією тощо), які необхідно діагностувати та відповідно лікувати. Корисною може бути неінвазивна оцінка наявності залишкової ішемії після процедури реваскуляризації з використанням проб з ДФН, за потреби з візуалізацією міокарда.

У свою чергу, функція серця може погіршуватися, враховуючи інші супутні ССЗ (наприклад, захворювання клапанів, інфекція чи запалення, аритмія тощо). У таких випадках треба ідентифікувати та лікувати ці фактори ушкодження. Окрім цього, неінвазивна оцінка ішемії міокарда може розглядатися після реваскуляризації для виключення залишкової ішемії чи для документального підтвердження залишкової ішемії, щоб мати змогу посилатися на нього під час оцінки у динаміці.


5.2. Для загалу пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІХС та/або після реваскуляризації/ГКС (> 1 року)

Показане щорічне обстеження (кардіологом чи лікарем загальної практики), навіть за відсутності симптомів. Під час огляду рекомендовано оцінити загальний клінічний статус і дотримання призначеного режиму лікування, а також провести стратифікацію ризику. Щорічні лабораторні аналізи включають: профіль ліпідів (за показаннями АЛТ і КФК), показники функції нирок (креатинін, ШКФ), загальний аналіз крові, за потреби - біомаркери (тропоніни, натрійуретичні пептиди/NT-proBNP тощо) мають проводитись кожні 2 роки⁴⁵. ЕКГ у 12 відведеннях необхідна для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) та серцевого ритму, для виявлення змін, що вказують на безсимптомну ішемію/інфаркт міокарда та для визначення патологічних відхилень певних сегментів ЕКГ (наприклад, інтервалів PR, QRS та QT). ЕхоКГ проводять для визначення функції ЛШ (діастолічної та систолічної), розмірів серця, стану клапанного апарату. Навіть безсимптомним хворим доцільно забезпечити ЕхоКГ обстеження кожні 3–5 років^{52,53}. У випадках незрозумілого зниження систолічної функції ЛШ, особливо регіональної, рекомендується візуалізаційне обстеження анатомічної структури коронарних артерій. Корисною може бути неінвазивна оцінка стрес індукованої ішемії, включаючи суб'єктивно безсимптомних пацієнтів (кожні 3–5 років), за потреби з використанням візуалізаційних методів. Якщо оцінка за шкалою ризику вказує на погіршення прогнозу пацієнта, доцільно розглянути можливості більш інтенсивної терапії чи додаткових діагностичних заходів.



Умовні позначення	Час на прийняття рішення про продовження ПАТТ у пацієнтів після ПКВ	Рекомендовані часові точки
●	Час на прийняття рішення про опціональну подвійну антитромбоцитарну терапію (див. таблицю 9)	Опціональні часові точки
●		

^aкардіолог, лікар-терапевт, лікар загальної практики чи медсестра, що спеціалізується на проблемах серцево-судинної системи

 Ехокардіографія у спокої

В ранньому періоді (наприклад, через 1-3 місяці) після ревазуляризації для подальшого посилення на цей результат та/або періодично (наприклад, через 1 рік, якщо попередні результати були з відхиленнями та/або кожні 3-5 років) для оцінки функції ЛШ, статусу клапанів та гемодинамічного статусу.

	Стрес-тест для ішемії, що індукується	За необхідності, для виявлення змін у рівні симптомів та/або у ранньому періоді (наприклад, через 1–3 місяці) після реваскуляризації для подальшого посилення на цей результат та/або періодично (наприклад, кожні 3–5 років) для повторної оцінки ішемії.
	Інвазивна коронарографія	За необхідності, для пацієнтів у групі високого ризику на основі неінвазивного обстеження на ішемію чи тяжких симптомів стенокардії (наприклад, ХКС класу 3–4). Не рекомендується винятково для стратифікації ризику.

Cardiovascular caregiver ^a visit	Візит
Risk score(s) stratification	Стратифікація ризику в балах
Resting ECG	ЕКГ у спокої
Stabilization	Стабілізація
Destabilization	Дестабілізація
Recent ХКС diagnosis of revascularization	Нещодавне встановлення діагнозу ХКС чи реваскуляризація
Time from initial evaluation of recent ХКС	Час від початкової оцінки нещодавно діагностованого ХКС
Baseline	Вихідний рівень
months	місяці
Long-standing diagnosis of ХКС (>1 year)	Тривала ХКС(>1 року)
Yearly	Щорічно
Post-ГКС ХКС (e.g. >1 year after MI)	ХКС після ГКС (наприклад, >1 року після МІ)
Time from initial evaluation of Post-ГКС ХКС	Час від початкової оцінки ХКС після ГКС

Рисунок 10 Запропонований алгоритм згідно з типами пацієнтів, які зазвичай зустрічаються у амбулаторних поліклініках, що займаються лікуванням пацієнтів із гострими коронарними синдромами. Частота подальшого спостереження може змінюватися залежно від думки лікаря. ГКС — гострі коронарні синдроми; ХКС — хронічні коронарні синдроми; ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія; ЕКГ — електрокардіограма; ЛШ — лівий шлуночок; ІМ — інфаркт міокарда; ПКВ — перкутанне коронарне втручання. ^aкардіолог, лікар-терапевт, лікар загальної практики чи медсестра, що спеціалізується на проблемах серцево-судинної системи.

Оцінка в балах на основі сукупності біомаркерів може досягти більшого успіху ніж у разі використання окремих біомаркерів. Оцінка в балах за допомогою різних біомаркерів, що об'єднують високочутливий С-реактивний білок, білок теплового шоку 70 та продукти деградації фібрину, значно покращує С-статистику та залишковий індекс рекласифікації порівняно з базовою моделлю з використанням клінічних даних.⁴⁰¹ Подібні результати повідомлялися для комбінації високочутливого серцевого тропоніну Т, NT-proBNP та ХС ЛПНЦ.³⁹⁸ У декількох дослідженнях було показано, що оцінка генетичного ризику в балах покращувала прогнозування ризику порівняно з традиційними чинниками ризику у вибірках загальної популяції^{402,403} та дозволяла прогнозувати рецидивуючі ускладнення у популяції з ХКС в анамнезі.⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁷ Хоча існує певне прогностичне значення при використанні декількох окремих та об'єднаних біомаркерів, не сьогодні немає доказів того, що рутинне використання покращує надання допомоги. Проте, ці визначення можуть грати роль у вибраних пацієнтів (наприклад, при проведенні обстеження на порушення гемостазу у пацієнтів з перенесеним ІМ без традиційних чинників ризику чи сильного сімейного анамнезу ІХС).

Пацієнти з безсумнівними симптомами, що вказують на ГКС, мають оперативно направлятися на оцінку з використанням чинних Рекомендацій для діагностики та лікування. Серед пацієнтів з більш сумнівними симптомами рекомендується проводити стресову візуалізацію,⁴⁰⁸ а, якщо вона недоступна, і ЕКГ дозволяє ідентифікувати ішемію, електрокардіографія з фізичним навантаженням може використовуватися в якості альтернативи. У пацієнтів з тяжкою стенокардією та клінічним профілем високого ризику рекомендується безпосередньо направляти пацієнтів на ІКАГ, за умови, що проводиться спеціальна фізіологічна оцінка значущості гемодинамічного стенозу у катетеризаційній лабораторії [наприклад, миттєвий градієнт тиску в області стенозу у безхвильовий період (iwFR) чи ФРК]. Окрім цього, ІКАГ рекомендується у пацієнтів з доказами значної ішемії, отриманими за допомогою неінвазивного обстеження.

Рекомендації пацієнтам з тривалими хронічними коронарними синдромами

Безсимптомні пацієнти	Клас	Рівень
Періодичні візити до кардіолога/ сімейного лікаря - для повторної оцінки будь-яких потенційних змін щодо клінічного статусу, лікування та КВ ризику (оцінка щодо дотримання здорового способу життя, цільові показники для факторів КВ ризику, прийом медикаментів, поява супутніх захворювань, які можуть впливати на лікування та перебіг ІХС)	I	C
Пацієнтам, у яких неінвазивні методи обстеження свідчать про високий КВ ризик, а реваскуляризація може покращити прогноз, рекомендована інвазивна КАГ (за необхідності з визначенням ФРК), незважаючи на легкі чи помірні симптоми на фоні фармакотерапії	I	C
КТ-коронарографія не рекомендується пацієнтам із встановленим діагнозом ІХС у якості рутинного обстеження під час подальшого спостереження	III	C
Інвазивна КАГ не рекомендується винятково для стратифікації ризику.	III	C
Симптомні пацієнти		
Пацієнтам з погіршення систолічної функції ЛШ, не пов'язаним з тимчасовими чинниками (наприклад, тривалою тахікардією чи міокардитом), показане повторне обстеження щодо ІХС	I	C
Усім пацієнтам із появою нових чи посиленням існуючих симптомів рекомендована стратифікація ризику з використанням відповідних діагностичних методів (проби з ДФН, за потреби з візуалізацією міокарда, КТ-коронарографія)	I	B
Значне погіршення симптомів є показанням для негайного проведення відповідних діагностичних (включаючи визначення біомаркерів) і лікувальних заходів	I	C

Безсимптомні пацієнти	Клас	Рівень
Інвазивна КАГ (з ФРК/iwFR, за необхідності) рекомендована пацієнтам з тяжкою ІХС, зокрема, рефрактерною стенокардією чи високим КВ ризиком	I	C

Коментар робочої групи: Наявність симптомів, які вказують на ГКС, потребує негайної госпіталізації хворого у спеціалізований заклад для надання відповідної допомоги. Пацієнтам з тяжкою стенокардією, клінічним профілем високого ризику, а також при виявленні зони ішемії > 10 % міокарда під час неінвазивного візуалізаційного рекомендується інвазивна КАГ, незалежно від попередніх досліджень та лікування.

6. Стенокардія без обструкції епікардіальних коронарних артерій

У клінічній практиці часто виникають значні розходження між результатами анатомії коронарних судин, присутністю симптомів та результатами неінвазивних обстежень.¹³ Такі пацієнти часто недоотримують уваги лікарів. Проте, наявність у них стенокардії та необструктивних уражень КА пов'язують з підвищеним ризиком небажаних клінічних явищ.¹⁴ Низька діагностична результативність ІКАГ може пояснюватися присутністю: (i) стенозу з легкою чи помірною ангіографічною тяжкістю, чи дифузного звуження коронарних судин з недооціненою функціональною значимістю, ідентифікованою за допомогою ІКАГ; (ii) розладів, що впливають на мікроциркуляцію і не можуть визначитися роздільною здатністю ангіографічної техніки; та (iii) динамічних стенозів епікардіальних судин, спричинених спазмом коронарних судин чи інтраміокардіальними містками, що непомітні під час КА-КАГ чи ІКАГ. Визначення ФРК чи iwFR корисне для діагностики у першому з цих сценаріїв. Відповідні показники ФРК чи iwFR також можуть свідчити про гемодинамічну значущість стенозів КА у хворих зі стенокардією та/або ішемією міокарда, але з не обструктивним ураженням епікардіальних судин.

Присутність виражених симптомів стенокардії та патологічні результати неінвазивних обстежень у пацієнтів з відсутністю обструктивного ураження епікардіальних судин має викликати підозру на необструктивну причину ішемії. Досить часто і, переважно у результаті персистенції симптомів, пацієнти зі стенокардією та без обструктивного ураження проходять численні діагностичні обстеження, включно з повторними коронарними КТ_КАГ чи ІКАГ, що збільшують витрати на охорону здоров'я.⁴⁰⁹ Оскільки діагностичні шляхи для встановлення мікросудинного чи вазомоторного ураження коронарних судин часто не впроваджені, заключний діагноз рідко встановлюється на основі об'єктивних доказів.

Через це, тривога та депресія часто зустрічаються у цій клінічній популяції.^{410,411} Цікаво, що використання структурованого систематичного підходу до дослідження мікроциркуляторних та вазоспастичних розладів у пацієнтів з необструктивною ІХС, як визначається нижче, продемонструвало покращення діагностичної результативності.^{412,413} Окрім цього, РКД, про яке повідомлялося у 2018 році виявило, що лікування у пацієнтів з необструктивним ураженням коронарних судин, індивідуально підібране на основі результатів інтракоронарного обстеження [коронарний резерв (КР), мікроциркуляторна резистентність та проба з ацетилхоліном], сприяло значному зменшенню симптомів стенокардії, порівняно з традиційною фармакотерапією.⁴¹⁴

6.1. Мікросудинна стенокардія

Пацієнти з мікросудинною стенокардією, зазвичай мають стенокардію, пов'язану з фізичним навантаженням (іноді атипову), підтвердження ішемії за допомогою неінвазивних обстежень та не мають стенозу чи мають стеноз легкого чи помірного ступеня (40–60 %), виявлений під

час ІКАГ чи КТ-КАГ, що кваліфікується як функціонально незначний.⁴¹⁵ Враховуючи подібність симптомів стенокардії, як правило, підозрюють мікросудинне походження стенокардії після виключення обструктивного епікардіального коронарного стенозу, під час діагностичного обстеження пацієнтів з підозрою на ішемію міокарда. Регіональні патологічні зміни скоротливості стінки ЛШ під час фізичного навантаження чи стресу у пацієнтів з мікросудинною стенокардією розвиваються рідко.^{412,416} У деяких пацієнтів також може бути змішана форма стенокардії з випадковими нападами у спокої, що зокрема пов'язані з впливом холоду.

Вторинна мікросудинна стенокардія, за відсутності епікардіальної обструкції, може виникати внаслідок кардіальних чи системних станів, включно з тими, що спричиняють гіпертрофію (наприклад, гіпертрофічна кардіоміопатія, аортальний стеноз та гіпертензивна кардіоміопатія) чи запалення (наприклад, міокардит чи васкуліт) ЛШ.⁴¹⁷

6.1.1. Стратифікація ризику

Присутність мікроциркуляторної дисфункції у пацієнтів з ІХС визначає гірший прогноз ніж зазвичай, вірогідно тому, що останні докази базуються на спостереженні за пацієнтами, у яких патологія мікроциркуляції об'єктивно реєструвалася за допомогою інвазивних чи неінвазивних методик.⁴¹⁸⁻⁴²³

Мікроциркуляторна дисфункція передуює розвитку епікардіального ураження, зокрема у жінок,⁴¹⁹ і пов'язується з погіршеними результатами. Серед пацієнтів з цукровим діабетом, які проходять діагностичне обстеження, пацієнти без обструктивного епікардіального ураження, але з патологічним значенням КР, мають так само поганий довготривалий прогноз, як і пацієнти з обструктивним епікардіальним ураженням.⁴²¹ У пацієнтів з незначним коронарним стенозом, визначеним за допомогою ФРК, присутність патологічно зміненого КР пов'язується з великою кількістю ускладнень у довготривалий перспективі,^{418,422,423} зокрема, коли індекс мікроциркуляторної резистентності (ІМР) також патологічно змінений.⁴²²

6.1.2. Діагностика

Вірогідність мікроциркуляторного походження стенокардії варто розглядати у пацієнтів з чіткими симптомами стенокардії, патологічно зміненими значеннями неінвазивних функціональних обстежень та з коронарними судинами, що мають нормальний просвіт чи легкий стеноз, класифікований як незначний за допомогою ІКАГ чи КТ-КАГ.

Однією зі складних задач при проведенні всебічної оцінки мікросудинної функції є перевірка двох основних механізмів дисфункції окремо: порушення мікроциркуляторної провідності та артеріолярна дисрегуляція.⁴²⁴⁻⁴²⁶ Досі визначення того, який з цих двох шляхів уражається, є критично важливим при встановленні фармакотерапії для полегшення симптомів у пацієнтів.⁴¹⁴

Порушення мікроциркуляторної провідності можна діагностувати визначаючи КР чи мінімальну мікроциркуляторну резистентність (оборотність провідності). КР можна визначати неінвазивно за допомогою трансторакальної доплерівської ехокардіографії [шляхом візуалізації кровотоку у передній низхідній гілці лівої вінцевої артерії (ЛКА)],⁴²⁷ магнітно-резонансної томографії (індекс перфузії міокарда),⁴²⁸⁻⁴³⁰ чи ПЕТ.⁴³¹ Мікроциркуляторну резистентність можна визначати у катетеризаційній лабораторії шляхом комбінування вимірювання інтракоронарного тиску з даними на основі термодилуційного методу (для розрахунку ІМР) чи шляхом визначення швидкості кровотоку за допомогою доплерографії (для розрахунку гіперемічної мікросудинної резистентності чи НМР).^{432,433} Як інтракоронарна термодилуція, так і доплерографія, дозволяють розрахувати КР. Для прийняття рішення значення $ІМР \geq 25$ одиниць чи $КР < 2,0$ є характерним для порушення мікроциркуляторної функції.⁴¹⁴ Зазвичай КР та ІМР визначаються з використанням

внутрішньовенних вазодилітаторів, наприклад, аденозину чи регаденосону.

На противагу, діагностика *артеріолярної дисфункції* вимагає оцінки функції ендотелію у коронарному мікроциркуляторному руслі шляхом селективної інтракоронарної інфузії ацетилхоліну. У разі дисфункції судинного ендотелію чи порушення функції гладеньких м'язів ацетилхолін (ендотелій-залежний вазодилітатор, що також діє безпосередньо на клітини гладеньких м'язів) стимулює парадоксальну вазоконстрикцію артеріол.⁴³⁴ Отже, у пацієнтів з мікросудинною стенокардією та артеріолярною дисрегуляцією, проба з ацетилхоліном ймовірніше за все стимулюватиме спазм мікросудин. Така реакція артеріол на ацетилхолін спричиняє симптоми стенокардії з супутніми ішемічними змінами на ЕКГ чи без них, а також зниження швидкості коронарного кровотоку, якщо одночасно проводиться доплерографія. Тонометрія периферичного пульсу під час реактивної гіперемії також може виявити патологічну системну дисфункцію ендотелію у пацієнтів зі стенокардією та необструктивною ІХС.⁴³⁵

6.1.3. Лікування

Лікування мікросудинної стенокардії має враховувати домінуючий механізм мікроциркуляторної дисфункції. У пацієнтів з патологічним значенням КР < 2,0 чи ІМР ≥ 25 одиниць та негативною провокаційною пробю з ацетилхоліном показані бета-блокатори, інгібітори АПФ та статини, паралельно зі зміною способу життя та зменшенням маси тіла.^{436,437} Пацієнти, у яких у відповідь на пробу з ацетилхоліном виникли зміни на ЕКГ та напад стенокардії, але вони не супроводжуються епікардіальною вазоконстрикцією (все вказує на спазм мікросудин), мають отримувати таке лікування, як пацієнти з вазоспастичною стенокардією. Ефективність індивідуалізованої стратегії лікування досліджувалася у випробуванні CorMiCa, де було рандомізовано 151 пацієнта для стратифікованої фармакотерапії (на основі результатів КР, ІМР та проби з ацетилхоліном) проти групи стандартного лікування (включно з імітацією процедури інтервенційної діагностики). Через 1 рік відмічалася достовірна відмінність у оцінці стенокардії в балах на користь пацієнтів, які отримували стратифіковану фармакотерапію.⁴¹⁴

Обстеження пацієнтів з підозрою на мікроvasкулярну стенокардію

Рекомендації	Класа	Рівень
Варто розглянути питання про визначення КР та/або ІМР у пацієнтів з інтактними чи мало зміненими КА, збереженими iwFR/ФРК та стійкими симптомами ^{412,413}	IIa	B
Можна розглянути питання про внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну з ЕКГ-моніторингом під час ангіографії, якщо коронарні артерії виглядають нормальними під час ангіографії чи мають помірні стенози зі збереженим значенням iwFR/ФРК, для оцінки мікросудинного вазоспазму. ^{412,438-440}	IIb	B
Можна розглянути питання про трансторакальну доплерографію ЛКА, МРТ та ПЕТ для неінвазивної оцінки КР ^{430-432,441}	IIb	B

Коментар робочої групи: Дана Клінічна настанова виділяє два механізми розвитку мікросудинної стенокардії: (1) порушення мікроvasкулярного кровотоку та (2) артеріолярна дисрегуляція.

(1) Пацієнтам зі зниженням показника коронарного резерву (КР < 2,0) або індексу мікроvasкулярної резистентності (ІМР ≥ 25), тобто з порушеннями мікроциркуляції

показані модифікація способу життя (відмова від куріння, зменшення маси тіла), контроль факторів КВ ризику, а також ББ, інгібітори АПФ і статини.

(2) Наявність позитивної проби з ацетилхоліном (ЕКГ зміни та/чи напад стенокардії) без вазоспазму магістральної КА визначається, як вазоконстрикція на рівні артеріол/мікросудин. Таким хворим радять призначати лікування, як при вазоспастичній стенокардії.

Ефективність диференційованої терапевтичної стратегії, щодо механізмів мікровазкулярних порушень, була підтверджена в умовах клінічного дослідження (РКД CorMiCa). Хворі зі стенокардією без обструктивних уражень КА (n= 151) були розділені на 2 групи. В одній з них лікування призначалось за показниками коронарного резерву/ ІМР або проби з ацетилхоліном, в іншій – звичайний набір препаратів. Первинною кінцевою точкою після однорічного спостереження була динаміка тяжкості нападів стенокардії за даними анкетування з використанням Seattle Angina Questionnaire. Результати дослідження продемонстрували суттєве покращення клінічного стану пацієнтів, яким призначалось лікування, відповідно до особливостей мікровазкулярних порушень: зменшення стенокардії на 27% та покращення якості життя (EQ-5D index) на 18%, порівняно зі стандартною терапією. Проте, щодо впливу на великі КВ ускладнення, результати в обох підгрупах не відрізнялись.

6.2. Вазоспастична стенокардія

Вазоспастичну стенокардію варто підозрювати у пацієнтів із симптомами стенокардії, що переважно виникають у спокої, зі збереженою толерантністю до фізичного навантаження. Вірогідність вазоспастичної стенокардії збільшується, якщо напади циркадні, і більшість з них виникає вночі та рано вранці. Пацієнти частіше за все молоді та мають менше чинників серцево-судинного ризику ніж пацієнти зі стенокардією напруги, за винятком паління цигарок.⁴⁴² Спазм коронарних судин також варто підозрювати у пацієнтів з прохідними коронарними стентами та персистуючою стенокардією.

6.2.1. Діагностика

Діагностика вазоспастичної стенокардії базується на виявленні транзиторних ішемічних змін сегменту ST під час нападу стенокардії (зазвичай у спокої). Пацієнти зі стенокардією Принцметала представляють окрему підгрупу, де стенокардія спокою супроводжується транзиторним підйомом сегменту ST.^{442,445} Ці зміни на ЕКГ корелюють з проксимальною оклюзією судин та дифузним, дистальним субоклюзійним звуженням епікардіальних судин. Оскільки більшість нападів вазоспастичної стенокардії припиняються самостійно, важко документально підтвердити ці зміни на ЕКГ. Амбулаторний моніторинг ЕКГ, бажано у 12 відведеннях, може допомогти пацієнтам з підозрою на вазоспастичну стенокардію. Поява зміщень сегменту ST за нормальної частоти серцевих скорочень підтверджує вірогідність ішемії міокарда, спричиненої спазмом. Тривалий холтеровський моніторинг (протягом > 1 тижня) може знадобитися для успішного документального підтвердження транзиторних змін сегменту ST у цих пацієнтів. Амбулаторний моніторинг ЕКГ також може використовуватися для оцінки результатів фармакотерапії щодо контролю частоти вазоспастичних ускладнень. У пацієнтів з підозрою на вазоспастичну стенокардію та документально підтвердженими змінами на ЕКГ, КТА чи ІКАГ показано виключити фіксований коронарний стеноз. Ангіографічне підтвердження спазму коронарних судин вимагає використання провокаційної проби у катетеризаційній лабораторії.

Враховуючи низьку чутливість гіпервентиляції та холодової пресорної проби, інтракоронарне введення ацетилхоліну чи ергоновіну під час ІКАГ є бажанішою провокаційною пробою.⁴⁴² Обидва препарати є безпечними, за умови, що вони селективно вводяться у ліву чи праву коронарну артерію, і, що стимульований спазм швидко усувається інтракоронарним введенням нітратів. У невеликого відсотка пацієнтів може виникати

шлуночкова тахікардія/фібриляція шлуночків чи брадиаритмії під час провокаційної проби (3,2 та 2,7 % відповідно), подібно до того, що повідомлялося під час спонтанних нападів спазму (7 %).⁴⁴⁶ Треба уникати внутрішньовенного введення ергоновіну для неінвазивних обстежень через ризик стимулювання тривалого спазму у великій кількості судин, що може важко зніматися і навіть спричинити смерть.⁴⁴⁷

Провокаційна проба для спазму коронарних судин вважається позитивною, якщо вона стимулює: (i) симптоми стенокардії, (ii) ішемічні зміни на ЕКГ та (iii) тяжку вазоконстрикцію епікардіальних судин. Якщо проба не може стимулювати всі три компоненти, її треба вважати сумнівною.⁴⁴² Розвиток нападу стенокардії у відповідь на введення ацетилхоліну за відсутності ангіографічно підтвердженого спазму, з супутніми змінами сегменту ST чи без, може свідчити про мікросудинний спазм та часто спостерігається к пацієнтів з мікросудинною стенокардією.⁴⁴⁵

6.2.2. Лікування

У пацієнтів з епікардіальними чи мікроциркуляторними вазомоторними розладами БКК та нітрати тривалої дії є препаратами вибору, додатково до контролю за серцево-судинними чинниками ризику та змінами способу життя.^{437,445} Було показано, що ніфедипін ефективно зменшує спазм коронарних судин, пов'язаний з імплантацією стента.⁴⁴⁴

Рекомендації стосовно досліджень у пацієнтів з підозрою на вазоспастичну стенокардію

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Рекомендується реєструвати ЕКГ під час стенокардії, якщо є така можливість	I	C
Інвазивна ангіографія чи КТА рекомендується у пацієнтів з характерною епізодичною стенокардією спокою чи змінами сегменту ST, що зникають після прийому нітратів та/або антагоністів кальцію, щоб визначити ступінь основного захворювання коронарних судин.	I	C
Амбулаторний моніторинг сегменту ST варто розглянути для ідентифікації відхилень сегменту ST за відсутності підвищеної частоти серцевих скорочень.	IIa	C
Інтракоронарна провокаційна проба має розглядатися для ідентифікації спазму коронарних судин у пацієнтів з нормальними результатами чи необструктивним ураженням при коронарографії та з клінічною картиною спазму коронарних судин, для діагностики місця та варіанту спазму. ^{412,414,438-440}	IIa	B

КТА — комп'ютерна томографічна ангіографія; ЕКГ — електрокардіографія.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: У пацієнтів з епікардіальними чи мікроциркуляторними вазомоторними розладами препаратами вибору є БКК та нітрати тривалої дії. Хворі також потребують обов'язкового контролю ФР, особливо відмови від куріння, та призначення АСК. Необхідно оцінити можливий зв'язок симптомів захворювання з прийомом наркотичних засобів (наприклад, кокаїну або амфетамінів). За наявності такого зв'язку пацієнти потребують відповідної медичної та психотерапевтичної допомоги. Для профілактики нападів вазоспастичної стенокардії, як правило, застосовуються БКК. Призначення препаратів у середніх терапевтичних дозах (верапаміл чи дилтіазем - 240-360 мг/добу або ніфедипін - 40-60 мг/добу) запобігає виникненню спазму приблизно у 90% хворих. За потреби,

для підвищення ефективності лікування рекомендовані нітрати тривалої дії. Необхідно уникати прийому ББ, оскільки вони можуть провокувати вазоспазм. Приблизно у 10 % пацієнтів спазм КА резистентний до стандартної терапії, проте, здебільшого така резистентність є тимчасовою. Подолати її допомагає призначення БКК і нітратів у максимальних терапевтичних дозах. Описаний позитивний ефект ПКВ з імплантацією стенту в місце спазму (навіть за відсутності гемодинамічно значущого стенозу).

Спазм магістральних КА у деяких випадках супроводжується шлуночковими порушеннями ритму. Пацієнтам з ішемією, яка призводить до виникнення небезпечних для життя аритмій, показана імплантація автоматичного кардіовертера-дефібрилятора або кардіостимулятора, особливо коли напади з вазоспазмом не піддаються корекції за допомогою медикаментозної терапії.

Порушення судинного тону у багатьох хворих залишаються суттєвою проблемою після проведення ПКВ, навіть за умови використання сучасних елютинг стентів. За даними невеликого дослідження NOVEL ($n = 100$) позитивний терапевтичний ефект у таких пацієнтів було отримано після призначення ретардної форми ніфедипіну у дозі 10-60 мг/дн протягом 8-10 місяців. Порівняно з контролем, активне лікування супроводжувалась достовірним зменшенням реактивності КА у відповідь на внутрішньо коронарне введення ацетилхоліну ($P = 0.0044$). Автори дослідження не виключають, що зазначений ефект ніфедипіну пов'язаний не тільки з вазодилаторним ефектом, але з впливом на процеси системного запалення (зокрема, на показники СРП та адипонектину).

7. Скринінг ішемічної хвороби серця у разі безсимптомного перебігу

У спробах знизити сильний тягар коронарних смертей у дорослих без симптомів часто проводяться численні визначення чинників ризику та маркерів ризику, а також стрес-тести під час скринінгу. Європейські Рекомендації стосовно профілактики ССЗ у клінічній практиці 2016 детально сконцентровані на цій проблематиці¹⁵ Ці поради були адаптовані для потреб цих Рекомендацій.

Загалом, рекомендується використання систем оцінки ризику, таких як SCORE. Особи з сімейним анамнезом ранньої ІХС мають проходити скринінг на сімейну гіперхолестеринемію. Оцінка рівня коронарного кальцію в балах, кістково-плечовий індекс та ультразвукове дослідження каротидних артерій для виявлення бляшок надає корисну інформацію про ризик атеросклерозу у вибраних пацієнтів, але не рекомендується рутинне використання біомаркерів та інших візуалізаційних обстежень для діагностики ІХС. Нові біомаркери мають зростаючу прогностичну цінність порівняно з класичними,⁴⁴⁸ але покращення залишкового індексу перекласифікації досі лише помірне (7–18 %) порівняно, наприклад, з оцінкою рівня коронарного кальцію в балах, що дає покращення залишкового індексу перекласифікації 66 %.⁴⁴⁹

Лише особи з високим ризиком ускладнень мають розглядатися для проведення подальших неінвазивних чи інвазивних обстежень. Немає даних стосовно того, як вести безсимптомних пацієнтів, які проходять обстеження і мають позитивні результати, окрім порад, перелічених у цих Рекомендаціях.

Проте, принципи стратифікації ризику, описані вище для симптоматичних пацієнтів, також застосовуються до цих пацієнтів.⁴⁵⁰ Важливо пам'ятати, що досі немає даних, що б показують покращений прогноз після належного лікування на основі нових біомаркерів.

Важливо відмітити, що пацієнти, які мають рак та проходять терапію з цього приводу, чи мають хронічні запальні захворювання, наприклад, запальні захворювання кишківника, ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак, мають підлягати більш інтенсивному скринінгу ризиків, консультуванню та веденню.^{451,454}

Особи, праця яких пов'язана з громадською безпекою (наприклад, пілоти цивільних авіаліній, водії вантажівок чи автобусів), чи, які є професійними чи активними спортсменами,

часто проходять обстеження для оцінки здатності до фізичного навантаження та для оцінки можливих захворювань серця, включно з ІХС. Хоча існує мало даних для обґрунтування такого підходу, ці оцінки можуть проводитися з судово-медичних причин. Межа для проведення візуалізаційного обстеження у таких осіб може бути нижчою ніж у середньостатистичного пацієнта. В іншому, на цих осіб поширюються ті самі принципи, що обговорювалися вище для інших безсимптомних пацієнтів.

Рекомендації стосовно скринінгу ішемічної хвороби серця у разі безсимптомного перебігу

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Загальна оцінка ризику з використанням системи для оцінки ризику, наприклад, SCORE, рекомендується для безсимптомних дорослих віком > 40 років без доказів КВЗ, цукрового діабету, ХХН чи сімейної гіперхолестеринемії.	I	C
Оцінка сімейного анамнезу ранніх КВЗ (що визначаються як летальні чи нелетальні ускладнення КВЗ та/або встановлений діагноз КВЗ у найближчих родичів чоловічої статі до 55-річного віку чи у родичів жіночої статі до 65-річного віку) рекомендується у межах оцінки серцево-судинного ризику.	I	C
Рекомендується, щоб усі особи віком < 50 років з сімейним анамнезом ранньої КВЗ у найближчого родича (< 55 років у чоловіків та < 65 років у жінок) чи сімейної гіперхолестеринемії проходили скринінг за допомогою затверджених шкал клінічної оцінки. ^{455,456}	I	B
Оцінка коронарного кальцію в балах під час комп'ютерної томографії може вважатися модифікатором ризику ^c під час оцінки серцево-судинного ризику у безсимптомних осіб. ^{449,457}	IIb	B
Виявлення атеросклеротичних бляшок шляхом ультразвукового обстеження каротидних артерій може вважатися модифікатором ризику ^c під час оцінки серцево-судинного ризику у безсимптомних осіб. ⁴⁵⁸	IIb	B
КПІ (кісточно-плечовий індекс) може вважатися модифікатором ризику під час ^c оцінки серцево-судинного ризику. ⁴⁵⁹	IIb	B
У безсимптомних дорослих групи високого ризику (з цукровим діабетом, сильним сімейним анамнезом ІХС чи, якщо попередня оцінка ризику виявила високий ризик ІХС) можна розглянути питання про функціональну візуалізацію чи КТ_КАГ для оцінки серцево-судинного ризику.	IIb	C
У безсимптомних дорослих (включно з тими, які ведуть сидячий образ життя і думають про початок інтенсивної програми фізичних вправ) можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням для оцінки серцево-судинного ризику, зокрема, якщо увага звертається на інші маркери окрім ЕКГ, такі як здатність до фізичного навантаження.	IIb	C
Не рекомендується ультразвукове визначення ІМТ каротидних артерій для оцінки серцево-судинного ризику. ⁴⁶⁰	III	A
У безсимптомних пацієнтів без цукрового діабету, які належать до групи низького ризику, для діагностичної оцінки не показано	III	C

<i>Рекомендації</i>	<i>Клас^a</i>	<i>Рівень^b</i>
<i>використовувати КТ_КАГ чи функціональну візуалізацію ішемії.</i>		
<i>Рутинна оцінка циркулюючих біомаркерів не рекомендується для стратифікації серцево-судинного ризику.^{448,449,461,462}</i>	III	B

КПІ — кістково-плечовий індекс; ІХС — ішемічна хвороба серця; ХХН — хронічна хвороба нирок; КТ-КАГ — Кт-ангіографія; КВЗ — кардіо-васкулярні захворювання; ІМТ — товщина комплексу інтима/медіа; SCORE — системна оцінка коронарного ризику.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

^cКраще перекласифікує пацієнтів у групи низького чи високого ризику.

8. Хронічні коронарні синдроми за особливих обставин

8.1. Супутні серцево-судинні захворювання

8.1.1. Артеріальна гіпертензія

Артеріальна гіпертензія є найбільш поширеним чинником серцево-судинного ризику, і вона дуже пов'язана з ІХС. Межа для визначення артеріальної гіпертензії надається у *Таблиці 10*. Зниження АТ може достовірно зменшити частоту серйозних серцево-судинних ризиків, включно з ІХС. Мета-аналіз вказує на те, що на кожні 10 мм рт. ст. зниження систолічного АТ, перебіг ІХС може покращуватися на 17%.⁴⁶³ Більш інтенсивні цільові значення АТ (робочий АТ < 130 мм рт. ст.) пов'язувалися зі сприятливими результатами та затверджені Рекомендаціями ESC/ESH стосовно ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2018.⁴⁶⁴ Рекомендується лікувати пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС до досягнення робочих показників 130/80 мм рт. ст., оскільки підвищення систолічного АТ ≥ 140 мм рт. ст. та діастолічного АТ ≥ 80 мм рт. ст., а також систолічний ВР < 120 мм рт. ст. та діастолічний ВР < 70 мм рт. ст. пов'язуються з підвищеним ризиком^{465,466}. Чи існує феномен J-подібної кривої у пацієнтів з ІХС, які пройшли ревазуляризацію, невідомо. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС бета-блокатори і блокатори РАС можуть покращити результати після перенесеного ІМ.⁴⁶⁷ У пацієнтів з симптоматичною стенокардією бета-блокатори та антагоністи кальцію є бажанішими компонентами фармакотерапії. Комбінація інгібіторів АПФ та БРА не рекомендується для лікування артеріальної гіпертензії, через підвищену частоту небажаних явищ з боку нирок без корисного впливу на результат.^{468,469}

Таблиця 10 Межові значення артеріального тиску для визначення артеріальної гіпертензії з різними типами визначення артеріального тиску^{470 472}

<i>Категорія</i>	<i>Систолічний АТ (мм рт. ст.)</i>		<i>Діастолічний АТ (мм рт. ст.)</i>
<i>Робочий АТ</i>	<i>> 140</i>	<i>та/або</i>	<i>> 90</i>
<i>вік ≥ 80 років</i>	<i>> 160</i>	<i>та/або</i>	<i>> 90</i>
<i>АТ в амбулаторних умовах</i>			
<i>Денний (чи після пробудження)</i>	<i>> 135</i>	<i>та/або</i>	<i>> 85</i>
<i>Нічний (чи перед сном)</i>	<i>> 120</i>	<i>та/або</i>	<i>> 70</i>
<i>24 год</i>	<i>> 130</i>	<i>та/або</i>	<i>> 80</i>
<i>АТ вдома</i>	<i>> 135</i>	<i>та/або</i>	<i>> 85</i>

АТ – артеріальний тиск

Коментар робочої групи: Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найбільш поширеним фактором КВ ризику. В Україні, за даними офіційної статистики МОЗ (2015 р), ~12 млн дорослого населення страждають від підвищеного АТ. Більше 2/3 пацієнтів-українців, які

звертаються за медичною допомогою, мають супутні ІХС та АГ. Контроль АТ може достовірно зменшити частоту серцево-судинних ускладнень, що вкрай важливо для таких хворих. Підвищення систолічного АТ ≥ 140 мм рт ст і діастолічного ≥ 80 мм рт ст збільшують ризик КВ подій. Разом з тим, надмірне зниження тиску ($< 120/70$ мм рт ст) також може мати несприятливі наслідки для пацієнта з ІХС. Особливо це стосується діастолічного АТ, оскільки його нормальні значення забезпечують адекватну перфузію міокарда у період діастолі. Чи існує феномен J-подібної кривої щодо АТ у хворих після ревазуляризації на теперішній час невідомо. ББ та інгібітори АПФ входять до переліку антигіпертензивних засобів, що мають прогностичний вплив у пацієнтів з перенесеним ІМ. У випадках, що потребують активної антиангінальної терапії, для корекції АТ доцільно використовувати ББ та БКК.

Рекомендації стосовно терапії артеріальної гіпертензії у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Цільові значення АТ: <ul style="list-style-type: none"> загалом - систолічний АТ 120–130 мм рт ст у старших пацієнтів (віком > 65 років) систолічний АТ 130–140 мм рт ст Діастолічний АТ 70-80 мм рт ст 	I	A
Пацієнтам з АГ, які нещодавно перенесли МІ, показані ББ та інгібітори АПФ (блокатори РАС)	I	
Пацієнтам зі стенокардією рекомендовані ББ та БКК	I	A
Однчасне використання інгібіторів АПФ та БРА не рекомендується	III	A

АПФ — ангіотензин перетворюючий фермент; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину; АТ — артеріальний тиск; ББ- блокатор бета- адренергічних рецепторів; БКК — блокатор кальцієвих каналів; РАС — ренін-ангіотензинова система.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

8.1.2. Клапанні вади серця (включно з елективною транскатетерною імплантацією аортального клапана)

Коронарографія для оцінки перебігу ІХС рекомендується перед операцією на клапанах чи, якщо планується кризьшкірна імплантація клапана, щоб визначити необхідність у ревазуляризації. Коронарна КТ_КАГ може розглядатися у пацієнтів з низьким ризиком ІХС чи у пацієнтів, у яких традиційне ІКАГ технічно неможлива чи пов'язана з підвищеним ризиком. Комбінація ПКВ та транскатетерної імплантації аортального клапана вочевидь є доцільною та безпечною, але необхідно більше даних, щоб дати більш точні рекомендації.^{473,474} Рутинне використання стрес-тесту для виявлення ІХС, пов'язаної з тяжким симптоматичним ураженням клапанів, не рекомендується, через низьку діагностичну цінність та потенційний ризик. Стрес-тест до появи симптомів, що обмежують навантаження, у пацієнтів з клапанним вадами вочевидь є безпечним і може бути корисним для демаскування симптомів у безсимптомних пацієнтів чи у пацієнтів з сумнівними симптомами.⁴⁷⁵

Рекомендації стосовно ураження клапанів у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами⁴⁷⁶

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Проведення ІКАГ рекомендується перед операцією на	I	C

<i>Рекомендації</i>	<i>Клас^a</i>	<i>Рівень^b</i>
<i>клапанах, а також, якщо існує будь-що з переліченого: анамнез ССЗ, підозра на ішемію міокарда, систолічна дисфункція ЛШ, у чоловіків > 40 років та жінок у період постменопаузи, чи, якщо є один чи декілька серцево-судинних чинників ризику.</i>		
<i>Проведення ІКАГ рекомендується під час оцінки функціональної мітральної регургітації середнього та тяжкого ступеня.</i>	<i>I</i>	<i>C</i>
<i>Варто розглянути питання про КТ-КАГ в якості альтернативи коронарографії перед втручанням на клапанах у пацієнтів з тяжкою клапанною вадою та низькою вірогідністю ІХС.</i>	<i>IIa</i>	<i>C</i>
<i>Варто розглянути питання про ПКВ у пацієнтів, які проходять транскатетерну імплантацію аортального клапана і мають діаметр стенозу артерії > 70 % у проксимальному сегменті.</i>	<i>IIa</i>	<i>C</i>
<i>У разі тяжкої клапанної вади стрес-тест не варто використовувати рутинно для визначення ІХС через низьку діагностичну результативність та потенційні ризики.</i>	<i>III</i>	<i>C</i>

ІХС — ішемічна хвороба серця; КТ-КАГ — комп'ютерна томографічна ангіографія, ССЗ — серцево-судинні захворювання, ІКАГ — інвазивна коронарографія; ЛШ — лівий шлуночок; ПКВ — перкутанне коронарне втручання.

aКлас рекомендацій.

bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: Інвазивна КАГ рекомендується перед операцією на клапанах для оцінки стану коронарного русла або, якщо планується чезершкірна імплантація аортального клапана - для визначення необхідності у додатковій реваскуляризації міокарда. КТ – коронарографія може розглядатись у пацієнтів з непідтвердженим діагнозом та низькою ймовірністю ІХС, а також у випадках, коли традиційна інвазивна КАГ технічно неможлива чи пов'язана з підвищеним ризиком.

Питання щодо одночасного виконання ПКВ і чезершкірних клапанних втручань потребує додаткового вивчення. Проте, за даними невеликого TAVR-LM реєстру поєднання ПКВ і транскатетерної імплантації аортального клапана може вважатись цілком раціональним та безпечним.

8.1.3. Після трансплантації серця

Подальше спостереження та оцінка пацієнтів після трансплантації серця вимагає специфічних знань. Трансплантаційна ІХС є переважно імунологічним феноменом, і вона залишається значною причиною захворюваності та смертності.⁴⁷⁷ ІКАГ рекомендується для оцінки трансплантаційної ІХС, і її варто проводити щорічно протягом 5 років після трансплантації. Якщо значна патологія не спостерігається, після цього періоду ангіограму можна проводити один раз на два роки. Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження може бути корисним для оцінки васкулопатії алотрансплантату серця та стабільності бляшки.⁴⁷⁸ Варіанти лікування ІХС у реципієнтів трансплантатів об'єднують фармакотерапію та реваскуляризацію. ПКВ трансплантованого серця стала підтвердженим методом терапії.⁴⁷⁹

Коментар робочої групи: Як зазначають міжнародні експерти, найбільш серйозною причиною захворюваності та смертності пацієнтів після трансплантації серця є ураження КА. Трансплантаційна ІХС (ТІХС) є переважно імунологічним феноменом, зумовленим специфічними запальними реакціями, що призводять до обструктивних змін КА за рахунок активації і проліферації сполучної тканини та гладенькомязових клітин. Методом діагностики ТІХС у таких пацієнтів є коронарографія. Європейські експерти радять проводити її щорічно протягом 5 років після трансплантації. Якщо за цей час у КА значних змін не спостерігається, то надалі КАГ показана один раз на два роки. Терапія ТІХС включає медикаментозні засоби, ПКВ та, за потреби, повторну трансплантацію.

8.2. Інші супутні захворювання, окрім серцево-судинних

8.2.1. Рак

За даними світової статистики частота КВ захворювань у пацієнтів з активним раком зростає^{451,452} в результаті побічного впливу протиракової терапії (зокрема, променевої терапії грудної клітки/середостіння, кардіотоксичної хіміо- чи імунотерапії), особливо серед осіб літнього віку. Поєднання хронічної ІХС та онкологічного захворювання створює серйозні проблеми щодо ведення таких хворих. При виборі стратегії лікування набувають значення питання щодо очікуваної тривалості життя пацієнта, додаткових патологічних станів таких, як лейкоцито- і тромбоцитопенія, схильність до кровотеч, посилене тромбоутворення, потенційної взаємодії протиракових та кардіологічних препаратів. За наявності тяжкої стенокардії і показань до реваскуляризації міокарда, хворим на рак рекомендовані найменш інвазивні процедури. Більш детально питання про вплив протипухлинних препаратів на стан серцево-судинної системи обговорюються в Європейському документі⁴⁸⁰

Рекомендації стосовно активного раку у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
<i>Рішення про лікування має базуватися на очікуваній тривалості життя, додатковій патології, такій як тромбоцитопенія, посилена схильність до тромбозу, а також на взаємодії між препаратами, що використовуються для ведення пацієнтів з ХКС, та протираковими препаратами.</i>	I	C
<i>Якщо у пацієнтів з сильними проявами симптомів, що страждають на активний рак та дуже виснажені, показана реваскуляризація, рекомендується найменш інвазивна процедура.</i>	I	C

ХКС — хронічні коронарні синдроми.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

8.2.2. Цукровий діабет

Цукровий діабет збільшує ризик ІХС майже вдвічі⁴⁸¹ а, отже, рекомендується контроль за чинниками ризику для профілактики ССЗ. Систолічний ВР у пацієнтів з цукровим діабетом має підтримуватися у межах ≤ 130 мм рт. ст., якщо він переноситься, але не < 120 мм рт. ст., а діастолічний ВР — < 80 мм рт. ст., але не < 70 мм рт. ст..⁴⁸² Початкова антигіпертензивна терапія має складатися з комбінації блокатору RAS з БКК чи тiazидним/тiazидоподібним діуретиком. Інгібітори АПФ зменшують альбумінурію та появу чи прогресування діабетичної нефропатії більш ефективно ніж інші класи препаратів.⁴⁸² Пацієнти з цукровим

діабетом та відносяться до групи дуже високого ризику; отже, рівень LDL-C треба знизити до $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) чи зменшити на $> 50\%$, якщо вихідний рівень ХС ЛПНЩ знаходиться у проміжку від $1,8$ до $3,5$ ммоль/л (70 та 135 мг/дл).¹⁵ Для більшості пацієнтів з цукровим діабетом та ІХС рекомендується цільовий рівень глікованого гемоглобіну HbA1c $< 7\%$ (< 53 ммоль/л).^{483,484} Великі дослідження безпеки нових цукрознижувальних препаратів, а саме, агоністів натрій-залежного котранспортера глюкози-2 та глюкагон-подібного пептиду-1, продемонстрували значне зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Показання до їхнього клінічного використання описані у Рекомендаціях ESC/Європейської асоціації з досліджень цукрового діабету стосовно цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань 2019.¹⁶

Рекомендується реєструвати ЕКГ у 12 відведеннях у межах рутинної оцінки для скринінгу порушень провідності, гіпертрофії ЛШ та аритмій. Висока поширеність серйозної ІХС та захмарно висока серцево-судинна смертність можуть вказувати на корисність рутинного скринінгу на ІХС (з функціональними візуалізаційними обстеженнями чи КТ-КАГ) у безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом, але дані досі не демонструють покращення результатів. Отже, рутинне використання КТ-КАГ у безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом не рекомендується.

Коментар робочої групи: Цукровий діабет (ЦД) практично подвоює ризик ІХС, що вимагає ретельного контролю показників вуглеводного обміну (цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1) $< 7\%$), інших факторів КВ ризику (включаючи дієту, контроль ваги тіла, режим фізичної активності, АТ, ліпідний профіль тощо), а також призначення протидіабетичних і кардіологічних препаратів. Новітні протидіабетичні засоби (інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2 та агоністи рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1) у великих РКД продемонстрували не тільки ефективність щодо глікемічного контролю, але значний прогностичний вплив щодо зниження частоти КВ ускладнень.

Терапія цукрового діабету у пацієнтів із хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Контроль факторів ризику (АТ, ХС ЛПНЩ та HbA1c) на рівні цільових значень ⁴⁸²⁻⁴⁸⁴	I	A
У безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується періодично реєструвати ЕКГ у спокої для виявлення порушень провідності, ФП та «німого» ІМ	I	C
Для профілактики КВ ускладнень показані інгібітори АПФ ⁴⁸²	I	B
Пацієнтам із хронічною ІХС та ЦД рекомендовані інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин чи дапагліфлозин), враховуючи їх сприятливий вплив на КВ прогноз ^{c 485-487}	I	A
Пацієнтам з ІХС та ЦД рекомендовані агоністи рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1 (ліраглутид чи семаглутид),	I	A

Рекомендації	Клас^a	Рівень^b
<i>альбіглютид) враховуючи їх сприятливий вплив на КВ прогноз.⁴⁸⁸⁻⁴⁹⁰</i>		
<i>У симптомних дорослих (>40 років) з ЦД можна розглядати питання про функціональну візуалізацію чи КТА для оцінки прогресуючого судинного ризику</i>	IIc	B

АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; ФП — фібриляція передсердь; АТ — артеріальний тиск; ІХС — ішемічна хвороба серця; ХКС — хронічні коронарні синдроми; КТА — комп'ютерна томографічна ангиографія; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ЕКГ — електрокардіограма; HbA1c — глікований гемоглобін; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ІМ — інфаркт міокарда.

aКлас рекомендацій.

bРівень доказовості.

cАлгоритм лікування доступний у Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейської асоціації з досліджень цукрового діабету стосовно цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань 2019.16

Коментар робочої групи: лікарські засоби: канагліфлозин, семаглютид, альбіглютид станом на 11.05.2021 в Україні не зареєстровано.

8.2.3. Хронічна хвороба нирок (ХХН)

ІХС дуже поширена у пацієнтів з ХХН, і все більша кількість пацієнтів, які проходять ПКВ, хворіють на ХХН.⁴⁹³ Існує лінійне підвищення ризику серцево-судинної смертності зі зниженням GFR.⁴⁹⁴ Фармакотерапія для контролю чинників ризику (ліпіди, ВР та глюкоза) може покращити результати. Особливу увагу під час обстеження пацієнтів з ХХН стосовно підозри на обструктивну ІХС треба приділяти тому, що стенокардія зустрічається рідше, а мовчазна ішемія — частіше.⁴⁹⁵ Окрім цього, неінвазивні стрес-тести демонструють знижену точність у пацієнтів з ХХН.⁴⁹⁶ Використання йодовмісних контрастних засобів треба мінімізувати для попередження подальшого погіршення функції нирок. Треба приймати відповідне рішення стосовно методів діагностики та лікування. Цікаво, що пацієнти з ХХН з меншою вірогідністю проходять інвазивні процедури для лікування ІХС порівняно з пацієнтами без цієї патології, хоча повідомлялося про переваги інвазивного ведення.⁴⁹⁷ Методами ревазуляризації у пацієнтів з ХХН є САВГ та ПКВ. Мета-аналіз вказує на те, що САВГ пов'язується з вищим короткочасним ризиком смерті, інсульту та повторної ревазуляризації, в той час як ПКВ з використанням DES нового покоління пов'язується з вищим довготривалим ризиком повторної ревазуляризації.^{498,499} Дані стосовно пацієнтів, які проходять гемодіаліз, дуже обмежені, що ускладнює узагальнені рекомендації стосовно лікування.

Рекомендації стосовно хронічної хвороби нирок у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас^a	Рівень^b
<i>Рекомендується контролювати підтримання чинників ризику на цільовому рівні.⁵⁰⁰⁻⁵⁰²</i>	I	A
<i>У пацієнтів з ІХС рекомендується приділяти особливу увагу потенційному коригуванню дози препаратів, що виводяться нирками.</i>	I	C
<i>Рекомендується зменшити до мінімуму використання</i>	I	B

Рекомендації	Клас^a	Рівень^b
<i>йодовмісних контрастних засобів у пацієнтів з тяжкою ХХН та збереженою продукцією сечі для профілактики подальшого погіршення.^{503,504}</i>		

ХХН — хронічна хвороба нирок; ХКС — хронічні коронарні синдроми.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: ІХС досить часто поєднується з ХХН. Існує лінійне підвищення ризику серцево-судинної смертності зі зниженням ШКФ. Проте, адекватний контроль КВ факторів ризику (рівнів ліпідів, АТ, глюкози крові) може забезпечити у таких пацієнтів позитивні результати. Під час призначення кардіологічних препаратів необхідно звертати увагу на шляхи їх елімінації та ймовірність нефротоксичного впливу, а також на особливості дозування в залежності від ШКФ. У хворих із ХХН часто зустрічається безбольова ішемія міокарда, що слід враховувати при їх диспансеризації. За наявності тяжкої ХХН необхідно з обережністю підходити до проведення діагностичних та реваскуляризаційних процедур, що потребують використання йодовмісних засобів, оскільки вони можуть погіршити функцію нирок. Разом з тим, натепер все більше пацієнтів з ХХН потребують реваскуляризаційних процедур, ПКВ та АКШ. Результати дослідження Smilowitz et al свідчать, що про певні переваги інвазивного втручання над медикаментозною терапією, принаймні у хворих з ХХН та гострим ІМ⁴⁹⁷. Дані стосовно пацієнтів на гемодіалізі дуже обмежені, що ускладнює формування загальних рекомендацій стосовно їх лікування.

8.2.4. Пацієнти літнього віку

Старіння спричиняє вищу частоту та поширеність ІХС і у чоловіків і у жінок. Пацієнти літнього віку (>75 років) мають найвищий ризик смертності та захворюваності у зв'язку з ХКС, що доповнюється високою поширеністю супутніх патологій (наприклад, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ХХН тощо).⁵⁰⁵ Хоча поширеність пацієнтів літнього віку з ІХС зростає, ця популяція зазвичай недоотримує лікування, є недодіагностованою та недостатньо представленою у клінічних дослідженнях. Пацієнти літнього віку часто мають нетипові симптоми, що може затримати належну діагностику. Лікування ХКС у людей літнього віку ускладнюється вищою схильністю до ускладнень як при консервативних, так і при інвазивних стратегіях, і вони об'єднують кровотечі, ниркову недостатність та неврологічні порушення, вимагаючи особливої уваги. Якщо можливо, рекомендується використовувати доступ через променевою артерію для зменшення ускладнень у місці доступу, коли для ведення пацієнта вибирають інвазивну стратегію^{506,507}. Використання DES, порівняно з непокритими металевими стентами, в комбінації з короткочасною ПАТТ пов'язується з достовірною користю для безпеки та ефективності у пацієнтів літнього віку.^{508,509}

Ведення пацієнтів літнього віку із хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас^a	Рівень^b
<i>Рекомендовано приділяти особливу увагу можливим побічним реакціям, непереносимості, взаємодії та передозуванню препаратів.</i>	I	C
<i>За потреби ПКВ : – рекомендовані DES стенти^{508,509}</i>	I	A
<i>- доступ через променевою артерію для зменшення частоти ускладнень у вигляді кровотечі з місця доступу.^{506,507}</i>	I	B

Рішення щодо діагностичних процедур, фармакотерапії та реваскуляризації повинні враховувати симптоми ІХС, поширеність ішемії, загальний стан, очікувану тривалість життя та супутні захворювання.

I

C

DES — стенти з лікарським покриттям.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: *Поширеність ІХС зростає з віком, незалежно від статі. Особи старші 75 років мають найвищий ризик щодо КВ смертності. Ця популяція також має проблеми з регулярним прийомом призначених ліків, часто залишається «недообстеженою» та недостатньо представленою у клінічних дослідженнях. Лікування ІХС у літніх пацієнтів ускладнюється численними супутніми захворюваннями (і, відповідно, поліпрагмазією) та більшою кількістю побічних реакцій при використанні, як консервативних, так інвазивних стратегій. До них, насамперед, належать геморагії, ниркова недостатність та неврологічні порушення. Проте, більшості таких хворих показана стандартна медикаментозна терапія, з урахуванням індивідуальних особливостей та потреб. У випадках проведення ПКВ пацієнтам старших вікових груп рекомендовано, по можливості, використовувати доступ через променеву артерію, елютинг стенти та короткочасну ПАТТ.*

8.3. Стаття

Утворюючи $\leq 30\%$ популяції дослідження, жінки дуже недостатньо представлені у дослідженнях серцево-судинної системи.⁵¹⁰ Таке зміщення у наборі спричиняє похибку у доказах, оскільки бракує рандомізованих контрольованих досліджень на основі статі пацієнтів, і більшість даних отримуються з мета-аналізів та ретроспективних аналізів досліджень серед пацієнтів з ГКС. Відмінність у проявах, точність діагностичних обстежень з приводу ІХС та інші чинники, що призводять до різного класифікування, оцінки чи раннього лікування жінок з ішемією міокарда порівняно з чоловіками, може впливати на гірші результати у них. Досі незрозуміло, чи дійсно існують гендерні відмінності у смертності після ішемії міокарда, чи вони пов'язані зі старшим віком чи більшою поширеністю супутніх захворювань. Виявилось, що гендерні відмінності у смертності особливо помітні у молодших пацієнтів, зазвичай у віці < 60 років.^{511,512,515} Причини таких вікових розходжень у частоті смертності лишаються невідомими. Є тенденція до менш агресивного лікування жінок порівняно з чоловіками.⁵¹⁵ Проте, характеристики пацієнтів та варіанти лікування стовідсотково не покладаються на гендерні відмінності стосовно результатів, навіть після ПКВ.⁵¹² Отже, рекомендується ретельне спостереження за жінками, у яких виникають ознаки, що вказують на ішемію серця, оскільки клінічні симптоми можуть бути нетиповими. Діагностична точність ECG з фізичним навантаженням навіть нижча у жінок ніж у чоловіків, що частково пов'язано з функціональним порушенням, що заважає деяким жінкам досягнути нормального робочого навантаження. Стресова ехокардіографія з фізичним навантаженням чи добутамінним стресом є точною неінвазивною технікою для виявлення обструктивної ІХС та ризику серед жінок з підозрою на ХКС.⁵¹⁶ Як у жінок, так і у чоловіків продемонстроване покращення стосовно частоти смертності при використанні DES нового покоління.⁵¹⁷⁻⁵¹⁹ Зниження показника смертності було подібним серед жінок та чоловіків, що залишало результати незмінними попри гендерні відмінності.⁵¹² Жінки мають більше ускладнень після АКШ, а також мають вищий ризик смертності,^{520,521} особливо у літньому віці. Замісна гормональна терапія у період постменопаузи не знижує ризик ішемії міокарда (див. розділ 3.3.5), а отже гормони не рекомендуються для первинної та вторинної профілактики.^{344,522,523}

Рекомендації стосовно проблем статі та хронічних коронарних синдромів

Рекомендація	Клас ^a	Рівень ^b
Замісна гормональна терапія не рекомендується для зменшення ризику у період постменопаузи.	III	C

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: У сучасних клінічних дослідженнях щодо стабільної ІХС більшість складають особи чоловічої статі. Чисельність жінок у таких популяціях не перевищує 30 %. Тому досі виникають дискусії, чи дійсно існують гендерні відмінності стосовно перебігу та прогнозу ІХС, наскільки вони пов'язані з віковими особливостями чи більшою поширеністю супутніх захворювань. Наприклад, існують гендерні відмінності щодо показника смертності від ІХС, особливо помітні у молодших пацієнтів (< 60 років). Їх причини залишаються невідомими. Проте, на тепер немає підстав відмовлятися від стандартного лікування хронічної ІХС у осіб жіночої статі, як медикаментозного, так ендovasкулярного чи хірургічного. У жінок, як і у чоловіків, спостерігалось покращення прогностичних показників і зменшення смертності при використанні елутинг стентів нового покоління. Ряд авторів^{520,521} зауважують, що після АКШ жінки мають більше ускладнень, а також вищий ризик смертності, особливо у літньому віці, що необхідно враховувати при виборі стратегії терапії. Замісна гормональна терапія у період постменопаузи не знижує КВ ризику, і тому не рекомендуються для первинної та вторинної профілактики ІХС.

8.4. Пацієнти з рефрактерною стенокардією

Під рефрактерною стенокардією розуміють тривалі симптоми (протягом ≥ 3 місяців) через діагностовану оборотну ішемію в присутності обструктивної ІХС, які не можуть контролюватися посиленням фармакотерапії із застосуванням фармакологічних засобів другої та третьої лінії, шунтування чи стентування, включно з ПКВ хронічної тотальної коронарної оклюзії. Частота збільшується з більшою кількістю випадків прогресуючої ІХС, множинних супутніх патологій та старінням популяції. Якість життя пацієнтів з рефрактерною стенокардією погана, з частими госпіталізаціями та високим рівнем використання ресурсів. Кількість потенційних варіантів лікування збільшується, але рівень доказовості на підтримку їхньої безпеки та ефективності коливається від несуттєвого (для трансміокардіального застосування лазера) до обнадійливого. Безсумнівну необхідні РКД з такими кінцевими точками, як ступінь тяжкості та частота стенокардії, а також якість життя, паралельно з визначеннями параметрів безпеки.

Для підтвердження ефективності лікування, бажано провести дослідження з імітацією в якості контролю, оскільки значний ефект плацебо є частиною терапевтичної ефективності. Пацієнти з рефрактерною стенокардією отримують найкраще лікування у спеціальних клініках, що займаються питаннями лікування стенокардії, під наглядом багатопрофільної команди, що має досвід вибору найбільш відповідних терапевтичних підходів у кожного пацієнта на основі точного діагнозу механізму больового синдрому. Оскільки традиційні

протиішемічні цілі були виснажені (завдяки збільшенню доставки поживних речовин кровотоком та/або зменшенню споживання кисню), нові варіанти лікування можна розподілити за механізмом дії: стимулювання колатерального росту, трансмуральний перерозподіл кровотоку та нейромоделювання кардіального болювого синдрому (Таблиця 11).

Дослідження STARTSTIM та RENEW (Ефективність та безпека таргетованої інтраміокардіальної доставки аутостворених клітин CD34+ для покращення здатності до фізичного навантаження у пацієнтів з рефрактерною стенокардією) мали недостатню статистичну потужність через передчасне завершення дослідження. Цікаво, що об'єднаний аналіз на рівні пацієнтів серед 304 пацієнтів, включених у три подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідження клітинної терапії, серед яких було дослідження RENEW, показав, що активне лікування аутологічними гемопоетичними клітинами має достовірний вплив на час фізичного навантаження та частоту нападів стенокардії.⁵²⁸

На основі позитивних результатів двох РКД у невеликих групах пацієнтів, як посилена зовнішня контрпульсація, так і редуктор коронарного синусу є альтернативними варіантами для пацієнтів з рефрактерною стенокардією, що залишається резистентною після невдалих спроб з усіма варіантами фармакотерапії та механічної реваскуляризації. Контрольоване звуження коронарного синусу за допомогою імплантації великого пристрою з нержавіючої сталі збільшує тиск у коронарному синусі, призводячи до покращення перфузії у ділянці LAD.

Досі обмежений досвід застосування усіх нових терапевтичних варіантів, про який повідомлялося, і як щодо кількості пролікованих пацієнтів, так і щодо тривалості подальшого спостереження. Необхідні більші РКД для визначення ролі кожного варіанту лікування для специфічних підгруп, для зменшення частоти неефективного лікування та, щоб переконатися у користі, що пов'язана не лише з потенційним ефектом плацебо

Таблиця 11 Потенційні види лікування рефрактерної стенокардії за даними РКД

Терапія	Вид терапії	РКД	Вид групи контролю	Кількість включених пацієнтів
Зовнішня контрпульсація	Посилена зовнішня контрпульсація	MUST524	Імітація	139
Екстракорпоральна ударна хвиля	Низькоенергетична екстракорпоральна ударно-хвильова терапія	Не відомо	Не відомо	—
Звуження коронарного синусу	Редуктор	COSIRA525	Імітація	104
Нейромодуляція	Стимуляція спинного мозку	STARTSTIM 526	Не відомо	68
	Черезшкірна електрична стимуляція нерва	Не відомо	Не відомо	—
	Підшкірна електрична	Не відомо	Не відомо	—

	стимуляція нерва			
	Симплектомія	Denby etal. ⁵²⁷	Плацебо	65
Генна терапія	Аденовірусний фактор росту фібробластів 5	Не відомо	Не відомо	—
Аутологічна клітинна терапія	Одноядерні гемопоетичні клітини-попередники, отримані з кісткового мозку	RENEW528	Плацебо	112

РКД –рандомізоване клінічне дослідження.

Рекомендації стосовно варіантів лікування рефрактерної стенокардії

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Посилена зовнішня контрпульсація може розглядатися для полегшення симптомів у пацієнтів з виснажливою стенокардією, рефрактерною до оптимальної фармакоterapiї та реваскуляризації. ⁵²⁴	IIb	B
Можна розглянути питання про застосування звужувача для звуження коронарного синусу, щоб зменшити симптоми виснажливої стенокардії, рефрактерної до оптимальних стратегій фармакоterapiї та реваскуляризації. ⁵²⁵	IIb	B
Стимуляція спинного мозку може розглядатися для полегшення симптомів та якості життя у пацієнтів з виснажливою стенокардією, рефрактерною до оптимальної фармакоterapiї та реваскуляризації. ⁵²⁶	IIb	B
Трансміокардіальна реваскуляризація не рекомендується у пацієнтів з виснажливою стенокардією, рефрактерною до оптимальної фармакоterapiї та реваскуляризації. ⁵²⁹	III	A

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: Рефрактерна стенокардія визначається як хронічний стан (≥ 3 місяців), спричинений клінічно підтвердженою рекурентною ішемією міокарда (за наявності уражених КА), який не піддається адекватному контролю, незважаючи на поєднання медикаментозної терапії, ПКВ чи АКШ. Частота випадків рефрактерної стенокардії збільшується, не останню роль у цьому відіграє прогресуюче старіння населення з численними супутніми захворюваннями.

Кількість потенційних варіантів лікування рефрактерної стенокардії, у першу чергу немедикаментозних, зростає, проте чітко визначених стандартів та показань до їх використання немає. За механізмами антиішемічної дії існуючі немедикаментозні заходи можна розділити на три основні групи: стимуляція росту колатералей, трансмуральний перерозподіл кровотоку та нейромодельовання кардіального больового синдрому. Обнадійливі результати у таких пацієнтів ($n = 304$) продемонструвала терапія з використанням аутоствобурових клітин CD34⁺⁵²⁸. За даними мета аналізу 3-х досліджень таке лікування впродовж до 12 місяців супроводжувалось підвищенням толерантності до фізичних навантажень і зменшенням частоти нападів стенокардії.

Певні результати спостерігались при застосуванні підсиленої зовнішньої черезшкірно 103контрпульсації (enhanced external counterpulsation); черезшкірної електричної нейростимуляції (transcutaneous electrical nerve stimulation); стимуляції спинного мозку (spinal cord stimulation).

Разом з тим, існуючі немедикаментозні заходи використовувались в одиничних, невеликих

дослідженнях, а отже їх терапевтична ефективність потребує додаткового вивчення і підтвердження. Міжнародні та вітчизняні експерти рекомендують у хворих з рефрактерною стенокардією не відмовлятися від підбору ефективного медикаментозного лікування і за показаннями - від повторних реваскуляризаційних процедур.

9. Ключові тези

- (1) Ключовими моментами для діагностики та ведення пацієнтів з ХКС є ретельна оцінка анамнезу пацієнта, включно з характеристикою симптомів стенокардії та оцінкою чинників ризику та проявів ССЗ, а також належний фізикальний огляд та базове обстеження.
- (2) Якщо обструктивну ІХС неможливо виключити на основі лише клінічної оцінки, можна використовувати неінвазивну функціональну візуалізацію чи візуалізацію анатомічних структур за допомогою коронарної КТ_КАГ в якості початкового обстеження для виключення чи встановлення діагнозу ХКС.
- (3) Вибір початкового неінвазивного діагностичного обстеження базується на ПТЙ, ефективності обстеження для діагностики чи виключення обструктивної ІХС, характеристиках пацієнта, місцевому досвіді та доступності методу обстеження.
- (4) Для прийняття рішення про реваскуляризацію варто розглянути анатомічну та функціональну оцінку. Для оцінки ішемії міокарда, пов'язаної з ангіографічним стенозом необхідні неінвазивні чи інвазивні функціональні оцінки, за винятком стенозу дуже високого ступеня (діаметр стенозу > 90 %).
- (5) Оцінка ризику необхідна для ідентифікації пацієнтів з ХКС, які мають високий ризик ускладнень, і передбачається, що вони отримають прогностичну користь від реваскуляризації. Стратифікація ризиків об'єднує оцінку функції ЛШ.
- (6) Пацієнти з високим ризиком ускладнень мають проходити інтенсивне обстеження для вирішення питання про реваскуляризацію, навіть, якщо вони мають легкі симптоми чи взагалі їх не мають.
- (7) Дотримання звичок здорового способу життя знижує ризик подальших серцево-судинних ускладнень та смертності та є додатковим методом для належної вторинної профілактичної терапії. Клініцисти мають рекомендувати та стимулювати необхідні зміни у способі життя під час кожного звернення до них.
- (8) Когнітивні поведінкові втручання, наприклад, підтримання пацієнтів у встановленні реалістичної мети, планування впровадження змін та поводження зі складними ситуаціями, встановлення зовнішніх орієнтирів та залучення соціальної підтримки є ефективними втручаннями для поведінкових змін.
- (9) Багатопрофільні команди можуть надати пацієнтам підтримку для внесення здорових звичок у спосіб життя та розглянути складні аспекти поведінки та ризиків.
- (10) Протиішемічне лікування необхідно адаптувати до кожного пацієнта на основі супутніх патологій, супутньої терапії, очікуваної переносимості та дотримання призначеного лікування, а також побажань пацієнта. Вибір протиішемічних препаратів для лікування ХКС має адаптуватися до частоти серцевих скорочень, АТ та функції ЛШ у пацієнта.
- (11) Бета-блокатори та/або БКК залишаються препаратами першої лінії у пацієнтів з ХКС. Бета-блокатори рекомендуються у пацієнтів з дисфункцією ЛШ чи СН без зниженої фракції викиду.

- (12) Нітрати тривалої дії провокують толерантність з втратою ефективності. Це вимагає призначення щоденного інтервалу без нітратів або з низькою дозою нітратів приблизно протягом 10–14 год.
- (13) Антитромботична терапія є ключовою частиною вторинної профілактики у пацієнтів з ХКС, і вона вимагає ретельного розгляду. У пацієнтів з перенесеним ІМ, які мають високий ризик ішемічних ускладнень та низький ризик летальних кровотеч, варто розглядати довготривалу DAPT з АСК та інгібітором P2Y₁₂ або дуже низькою дозою ривароксабану, якщо у них немає інших показань для застосування ОАС, наприклад ФП.
- (14) Статини рекомендуються всім пацієнтам з ХКС. Інгібітори АСЕ (чи ARB) рекомендуються у разі СН, цукрового діабету чи артеріальної гіпертензії, і мають розглядатися у пацієнтів групи високого ризику.
- (15) Інгібітори протонної помпи рекомендується у пацієнтів, які отримують АСК чи комбіновану антитромботичну терапію і мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі.
- (16) Треба докласти зусиль, щоб пояснити пацієнтам важливість доказових призначень для покращення дотримання призначеного лікування, а повторні просвітні бесіди стосовно терапії є обов'язковими під час кожного візиту до лікаря.
- (17) Пацієнти з тривалим діагнозом ХКС мають періодично відвідувати лікаря для оцінки потенційних змін у статусі ризику, дотримання визначених цілей лікування та розвитку супутніх патологій. Повторна стресова візуалізація чи ІКАГ з функціональним обстеженням рекомендується при погіршенні симптомів та/або для статусу підвищеного ризику.
- (18) Оцінка функції і розмірів міокарда та клапанів, а також функціональне обстеження для виключення значної мовчазної ішемії міокарда може плануватися кожні 3–5 років у безсимптомних пацієнтів з довготривалою ХКС.
- (19) Оцінка вазомоторної функції коронарних судин має розглядатися у пацієнтів з незначною епікардіальною ІХС та об'єктивними доказами ішемії.

10. Недоліки доказової бази

10.1 Діагностика та оцінка

Необхідно більше інформації про впливи різних чинників ризику, біомаркери та супутні патології під час визначення передтестової ймовірності ІХС. Необхідні РКД з належною статистичною потужністю для порівняння ефективності різних діагностичних стратегій та для оцінки того, як найкраще інтегрувати діагностичні обстеження у надання допомоги пацієнту щодо клінічних результатів та використання ресурсів охорони здоров'я.

10.2 Оцінка ризику

У дослідженнях мають розглядатися питання про те, чи покращує результати початкова інвазивна стратегія додатково до оптимальної фармакотерапії пацієнтів з ХКС та індукованою ішемією за допомогою неінвазивних обстежень. Необхідні більші дослідження для підтвердження корисності систематичної оцінки біомаркерів у пацієнтів з підозрою на обструктивну ІХС.

10.3 Контроль способу життя

Необхідні дослідження стосовно найбільш ефективних методів підтримки здорових звичок під час коротких чи дуже коротких звернень до лікаря, а також стабільного дотримання фармакотерапії та здорових звичок з часом. Серцево-судинні ефекти протягом тривалого застосування нових електронних цигарок досі залишаються невідомими, як і їхня ефективність у відмові від паління.

Відносна користь високоінтенсивних інтервальних тренувань проти вправ з помірною інтенсивністю у пацієнтів з ХКС потребує додаткової оцінки. Користь зменшення сидячого способу життя та найбільш належна «доза» та тип фізичної активності у пацієнтів з ХКС невідомі, як і ефективність та витрати на інтенсивну участь у серцевій реабілітації серед пацієнтів з ХКС.

10.4 Фармакотерапія

Необхідність у застосуванні та тривалість лікування бета-блокаторами після ІМ для підтримання захисного ефекту проти ускладнень з боку серця за відсутності систолічної дисфункції ЛШ невідома.

У пацієнтів з ХКС без перенесеного ІМ досі необхідно визначити, чи покращують прогноз існуючі протиішемічні препарати.

Досі треба довести, чи початкове використання протиішемічних препаратів другої лінії (наприклад, нітратів тривалої дії, ранолазину, нікорандилу, івабрадину чи триметазидину) в якості монотерапії чи в комбінації з препаратами першої лінії (наприклад, бета-блокаторами чи БКК) є ефективнішим ніж комбінування бета-блокаторів з БКК для контролю симптомів стенокардії та ішемії міокарда у пацієнтів з ХКС.

Ефективність та безпека АСК чи альтернативної антитромботичної терапії у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням легкого ступеня, виявленим, наприклад, під час КТ_КАГ, вимагає додаткової оцінки, включно з впливом на частоту розвитку раку, а також серцево-судинних ускладнень. Оптимальна довготривала антитромботична терапія та стратегії її індивідуалізації у пацієнтів з високим ризиком ішемічних ускладнень невідомі. Отже, необхідні клінічні дослідження, що порівнюють ефективність та безпеку комбінації АСК + інгібітору P2Y₁₂ з комбінацією АСК + інгібітору фактору Ха для визначення того, яку групу бажаніше лікувати за допомогою однієї чи іншої стратегії. Потенційна клінічна користь монотерапії тикагрелором, якщо АСК відмінено, досі залишається недоведеною.

Роль біомаркерів у стратифікації ризику ішемічних ускладнень та кровотечі вимагає класифікації, включно з роллю фактору диференціації росту-15 у контролі ризику кровотечі під час застосування ПАТТ. Невідомо, який ефект матимуть нові гіполіпідемічні стратегії на залишкову клінічну користь ПАТТ порівняно з іншими стратегіями, такими як інтенсивне зниження АТ та, можливо у майбутньому, селективна протизапальна терапія.

10.5 Реваскуляризація

Необхідні додаткові дослідження, включно з РКД, для оцінки значення функціональної візуалізації проти анатомічної при підготовці до АКШ. Концепція повної реваскуляризації та її впливів на прогноз потребує переоцінки шляхом проспективного порівняння функціональної візуалізації проти анатомічної для стентування з одного боку та шунтування — з іншого. Цікаво, що на сьогодні у жодному РКД, де порівнювали ПКВ та АКШ не використовували комбінацію функціональної та анатомічної візуалізації для ПКВ, стратегії, що вказує на достовірне покращення результатів ПКВ (реєстр Syntax II).

10.6 Серцева недостатність та порушення функції лівого шлуночка

Більшість доказів з РКД, що підтверджують рекомендації використовувати препарати та пристрої у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, базуються на когортах зі стабільною ішемічною хворобою серця та зниженою функцією ЛШ. Проте, пацієнти з ХКС, які вимагають гострої чи хронічної механічної підтримки, переважно не включаються в клінічні дослідження, і оптимальне ведення таких пацієнтів за допомогою препаратів та пристроїв під час нападів гострої декомпенсації не розглядалося належним чином.

10.7 Пацієнти з тривалими хронічними коронарними синдромами

Цінність використання оцінки ризику в балах для серійної оцінки ризиків у пацієнта та, що більш важливо, для коригування інтенсивності лікування, досі треба визначити.

Треба визначити оптимальні проміжки часу для нанесення серії візитів.

10.8 Стенокардія без обструктивної ішемічної хвороби серця

Розробка безпечних та ефективних нових фармакологічних препаратів для цього показання є на часі.

10.9 Скринінг у разі безсимптомного перебігу

Необхідні додаткові дослідження біомаркерів та візуалізаційних обстежень для скринінгу на ІХС у безсимптомних пацієнтів. Окрім цього, існують обмежені дані стосовно того, як вести безсимптомних пацієнтів, які проходять обстеження і мають позитивні результати, оскільки досі бракує доказів, що демонструють покращення прогнозу після належного лікування.

10.10 Супутні захворювання

Роль ПКВ у пацієнтів з аортальним стенозом залишається невизначеною щодо показання до реваскуляризації коронарних судин та часу проведення процедури порівняно з втручанням на клапанах. Необхідна додаткова інформація про те, як адаптувати методи терапії серцево-судинних захворювань у пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями.

10.11 Пацієнти з рефрактерною стенокардією

Необхідні більші РКД та реєстри для визначення ролі додаткових варіантів лікування для специфічних підгруп, для зменшення частоти неефективного лікування та, щоб переконатися у користі, що пов'язана не лише з потенційним ефектом плацебо.

11. Алгоритм дій, що надається Рекомендаціями

Рекомендації: Алгоритм дій	Клас ^a	Рівень ^b
Базові параметри біохімічного аналізу крові під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ІХС		
Якщо оцінка вказує на клінічну нестабільність чи ГКС, рекомендується провести повторне визначення тропоніну, бажано з використанням наборів для аналізу з високою чутливістю чи ультрачутливих наборів для аналізу, щоб виключити ушкодження міокарда, пов'язане з ГКС.	I	A
Для всіх пацієнтів рекомендується проводити такі аналізи крові:		
· Загальний аналіз крові (включно з гемоглобіном).	I	B
· Визначення рівня креатиніну та оцінка функції нирок.	I	A
· Ліпідний профіль (включно з ХС ЛПНЩ).	I	A
Рекомендується проводити скринінг на цукровий діабет 2 типу у пацієнтів з підозрою чи діагностованим ХКС, використовуючи HbA1c та рівень глюкози в плазмі крові натще, а також додавати пероральний тест на толерантність до глюкози, якщо неможливо зробити висновок, виходячи з результатів визначення HbA1c та глюкози в плазмі крові натще.	I	B
Оцінка функції щитоподібної залози рекомендується, якщо є підозра на розлади щитоподібної залози.	I	C
Електрокардіограма у спокої під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ІХС		
ЕКГ у спокої у 12 відведеннях рекомендується всім пацієнтам з болем у грудях без очевидних некардіальних причин.	I	C
ЕКГ у спокої у 12 відведеннях рекомендується всім пацієнтам під	I	C

Рекомендації: Алгоритм дій	Клас^a	Рівень^b
час або відразу після нападу стенокардії, що може викликати підозру на клінічну нестабільність ІХС.		
Зміни сегменту ST, зареєстровані під час суправентрикулярної тахіаритмії, не можуть використовуватися як доказ ІХС.	III	C
Моніторинг ЕКГ в амбулаторних умовах під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ІХС		
Амбулаторний моніторинг ЕКГ рекомендується пацієнтам з болем у грудях та підозрою на аритмії.	I	C
Амбулаторний моніторинг ЕКГ не варто використовувати в якості рутинного обстеження пацієнтів з підозрою на ХКС.	III	C
Ехокардіографія у спокої та МРТ серця під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ІХС		
Трансторакальна ехокардіографія у спокої рекомендується всім пацієнтам для таких потреб: <ul style="list-style-type: none"> • Виключення альтернативної причини стенокардії. • Ідентифікація регіональних порушень рухливості стінки, що вказує на ІХС. • Визначення ФВЛШ для стратифікації ризиків. • Оцінка діастолічної функції. 	I	B
Рентгенографія ОГК під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ІХС		
Рентгенографія ОГК рекомендується для пацієнтів з атиповими проявами, ознаками та симптомами серцевої недостатності, чи у разі підозри на захворювання легень.	I	C
Застосування діагностичних візуалізаційних обстежень під час встановлення первинного діагнозу у симптоматичних пацієнтів з підозрою на ІХС		
Неінвазивна функціональна візуалізація для діагностики ішемії міокарда чи коронарна КТ_КАГ рекомендується в якості первинного обстеження для діагностики ІХС у симптоматичних пацієнтів, у яких неможливо виключити обструктивну ІХС лише на основі клінічної оцінки.	I	B
Рекомендується, щоб вибір початкових неінвазивних діагностичних обстежень базувався на клінічній вірогідності ІХС та інших характеристиках пацієнтів, що впливають на проведення обстеження, місцевому досвіді та доступності методів обстеження.	I	C
Рекомендується проводити функціональну візуалізацію ішемії міокарда, якщо за допомогою коронарної КТ_КАГ було показано ІХС сумнівної функціональної значущості чи діагноз не було встановлено.	I	B
Інвазивна ангіографія рекомендується як альтернативне обстеження для діагностики ІХС у пацієнтів з високою клінічною вірогідністю та тяжкими симптомами, рефрактерними до терапії, чи типової	I	B

Рекомендації: Алгоритм дій	Клас^a	Рівень^b
стенокардії з низьким рівнем навантаження та клінічною оцінкою, що вказує високий ризик ускладнень. Має бути доступна інвазивна функціональна оцінка для визначення стенозів перед реваскуляризацією, окрім випадків дуже високого ступеня (діаметр стенозу >90 %).		
Не рекомендується проводити коронарну КТ_КАГ у разі поширеної кальцифікації коронарних судин, нерегулярного серцевого ритму, значного ожиріння, неспроможності виконувати команди із затримкою дихання чи будь-яких інших станів, що роблять малоймовірними гарну якість знімків.	III	C
Визначення кальцію у коронарних судинах методом комп'ютерної томографії не рекомендується для ідентифікації осіб з обструктивною ІХС.	III	C
ЕКГ з фізичним навантаженням під час встановлення первинного діагнозу у пацієнтів з підозрою на ІХС		
ЕКГ з фізичним навантаженням рекомендується для оцінки толерантності до фізичного навантаження, симптомів, аритмії, відповіді артеріального тиску та ризику ускладнень у вибраних пацієнтів.	I	C
Рекомендації стосовно оцінки ризику		
Стратифікація ризику рекомендується на основі клінічної оцінки та результатів діагностичного обстеження, що первинно застосовується для діагностики ІХС.	I	B
Ехокардіографія у спокої рекомендується для кількісного визначення функції ЛШ у всіх пацієнтів з підозрою на ІХС.	I	C
Стратифікація ризику, бажано з використанням стресової візуалізації чи коронарної КТА (якщо це дозволяє місцевий досвід та доступність методу), чи, в якості альтернативи, з використанням ЕКГ з фізичними навантаженням (якщо пацієнт може переносити значне фізичне навантаження і ЕКГ придатна для ідентифікації ішемічних змін), рекомендується у пацієнтів з підозрою чи вперше діагностованою ІХС.	I	B
У симптоматичних пацієнтів з клінічним профілем високого ризику рекомендується проводити ІСА, доповнену інвазивним фізіологічним методом (ФРК), для стратифікації серцево-судинного ризику, зокрема, якщо симптоми неналежно реагують на фармакотерапію і для покращення прогнозу розглядається питання про реваскуляризацію.	I	A
У пацієнтів з легкими чи відсутніми симптомами рекомендується проводити ІКАГ, доповнену інвазивним фізіологічним методом (ФРК/iwFR), якщо вони отримують фармакотерапію, і у яких неінвазивна стратифікація ризику вказує на високий ризик	I	A

Рекомендації: Алгоритм дій	Клас^a	Рівень^b
ускладнень і для покращення прогнозу розглядається питання про реваскуляризацію.		
ІКАГ не рекомендується винятково для стратифікації ризику.	III	C
Рекомендації стосовно контролю за способом життя		
Рекомендується покращення чинників способу життя додатково до належної фармакотерапії.	I	A
Когнітивні поведінкові втручання рекомендуються, щоб допомогти людям досягнути здорового способу життя.	I	A
Кардіологічна реабілітація на основі фізичних вправ рекомендується в якості ефективного заходу у пацієнтів з ХКС для досягнення здорового способу життя та контролю за чинниками ризику.	I	A
Рекомендується залучення спеціалістів багатьох профілів (кардіологів, медсестер, дієтологів, фізіотерапевтів, психологів та провізорів).	I	A
Психологічні втручання рекомендуються для зменшення симптомів депресії у пацієнтів з ХКС.	I	B
Щорічна вакцинація проти грипу рекомендується пацієнтам з ІХС, особливо у літньому віці.	I	B
Рекомендації стосовно застосування протиішемічних препаратів у пацієнтів з ХКС		
<i>Загальні положення</i>		
Фармакотерапія симптоматичних пацієнтів вимагає одного чи більше препаратів для зменшення симптомів стенокардії/ішемії разом з препаратом(-ами) для профілактики ускладнень.	I	C
Рекомендується інформувати пацієнтів про захворювання, чинники ризику та стратегію лікування.	I	C
Рекомендується своєчасний розгляд реакції пацієнта на фармакотерапію (наприклад, 2–4 тижні після призначення препаратів).	I	C
Зменшення симптомів стенокардії/ішемії		
Нітрати короткої дії рекомендуються для негайного зменшення симптомів стенокардії напруги.	I	B
Показана терапія першої лінії за допомогою бета-блокаторів та/або БКК для контролю частоти серцевих скорочень та симптомів.	I	A
Нітрати не рекомендуються у пацієнтів з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією чи у разі супутнього застосування інгібіторів фосфодіестерази.	III	B
Рекомендації стосовно профілактики ускладнень		
Антитромботична терапія у пацієнтів з ХКС та синусовим ритмом		
АСК у дозі 75–100 мг на добу рекомендується у пацієнтів з попереднім ІМ чи реваскуляризацією.	I	A

Рекомендації: Алгоритм дій	Клас^a	Рівень^b
Клопідогрель у дозі 75 мг рекомендується в якості альтернативи АСК у пацієнтів з непереносимістю АСК.	I	B
Антитромботична терапія у пацієнтів з ХКС та синусовим ритмом після ПКВ		
АСК у дозі 75–100 мг на добу рекомендується після стентування.	I	A
Клопідогрель у дозі 75 мг на добу після належної навантажувальної дози (наприклад, 600 мг чи > 5 днів підтримувальної терапії) рекомендується додатково до АСК протягом 6 місяців після стентування коронарних судин, незалежно від типу стента, за винятком випадків, коли показана менша тривалість (1–3 місяців) через ризик кровотечі, що загрожує життю.	I	A
Антитромботична терапія у пацієнтів з ХКС та ФП		
Коли застосування пероральних антикоагулянтів розпочинається у пацієнтів з ФП, які придатні до застосування NOAC, рекомендується віддавати перевагу NOAC, а не АВК.	I	A
Довготривала терапія ОАС (NOAC чи АВК з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %) рекомендується у пацієнтів з ФП та балом за шкалою CHA2DS2- VASc ≥ 2 у чоловіків та ≥ 3 у жінок.	I	A
Антитромботична терапія у пацієнтів після ПКВ з ФП чи іншим показанням до застосування ОАС		
Рекомендується застосовувати АСК і клопідогрель перед процедурою у пацієнтів, які підлягають імплантуванню стента у коронарну судину.	I	C
У пацієнтів, які придатні до застосування NOAC, рекомендується віддавати перевагу NOAC (апіксабан 5 мг двічі на добу, дабігатран 150 мг двічі на добу, едоксабан 60 мг один раз на добу чи ривароксабан 20 мг один раз на добу), а не VKA у комбінації з антитромбоцитарною терапією.	I	A
Застосування тикагрелору чи прасугрелю не рекомендується як частина потрійної антитромбоцитарної терапії АСК та ОАС.	III	C
Застосування інгібіторів протонної помпи		
Одночасне застосування інгібіторів протонної помпи рекомендується у пацієнтів, які отримують монотерапію АСК, ПАТТ чи монотерапію ОАС і мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі.	I	A
Гіполіпідемічні препарати		
Статини рекомендуються всім пацієнтам з ХКС.	I	A
Якщо мета не досягнута з максимальною переносимою дозою статину, рекомендується комбінація з езетимібом.	I	B
Гіполіпідемічні препарати: для пацієнтів групи дуже високого ризику, які не досягли мети з максимальною переносимою дозою	I	A

Рекомендації: Алгоритм дій	Клас^a	Рівень^b
статину та езетимібу, рекомендується комбінація з інгібітором PCSK9.		
Інгібітори АСЕ		
Інгібітори АСЕ (чи ARB) рекомендуються, якщо у пацієнта є інша патологія (наприклад, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія чи цукровий діабет).	I	A
Інші препарати		
Бета-блокатори рекомендуються пацієнтам з дисфункцією ЛПШ чи систолічною СН.	I	A

Загальні рекомендації стосовно ведення пацієнтів з CCS та симптоматичною HF на фоні ішемічної кардіоміопатії та систолічної дисфункції LV

Рекомендації стосовно фармакотерапії

Терапія діуретиками рекомендується у симптоматичних пацієнтів з ознаками легеневого чи системного застою для зменшення симптомів HF.	I	B
Бета-блокатори рекомендуються як обов'язковий компонент лікування через їхню ефективність для полегшення симптомів стенокардії та зменшення захворюваності та смертності у пацієнтів з HF.	I	A
Терапія інгібіторами ACE рекомендується у пацієнтів з симптоматичною HF чи безсимптомною дисфункцією LV після МІ, для полегшення симптомів та зменшення захворюваності і смертності.	I	A
ARB рекомендуються в якості альтернативи у пацієнтів з непереносимістю до інгібіторів ACE чи інгібіторів рецепторів ангіотензину-неприлізину у пацієнтів з персистуючими симптомами попри оптимальну фармакотерапію.	I	B
MRA рекомендуються пацієнтам, симптоми у яких зберігаються попри належне лікування інгібітором ACE та бета-блокатором, для зменшення захворюваності та смертності.	I	A

Стосовно пристроїв, супутньої патології та реваскуляризації

У пацієнтів з HF та брадикардією з атріовентрикулярною блокадою високого ступеня, яким необхідний штучний водій ритму, рекомендується CRT з водієм ритму, а не стимуляція правого шлуночка.	I	A
Кардіовертер-дефібрилятор, що імплантується, рекомендується пацієнтам з документально зареєстрованою шлуночковою аритмією, що спричиняє гемодинамічну нестабільність (вторинна профілактика), а також пацієнтам з симптоматичною HF та LVEF $\leq 35\%$, для зменшення ризику раптової смерті та загальної смертності.	I	A
CRT рекомендується для симптоматичних пацієнтів з HF та синусовим ритмом з тривалістю комплексу QRS ≥ 150 мсек та морфологією комплексу QRS при блокаді лівої ніжки пучка Гіса, та з LVEF $\leq 35\%$ попри оптимальну фармакотерапію для полегшення симптомів та зниження захворюваності ^{355,356,383-392,353,354,381-390}	I	A
CRT рекомендується для симптоматичних пацієнтів з HF та синусовим ритмом, з тривалістю комплексів QRS 130–149 мсек та морфологією комплексу QRS при блокаді лівої ніжки пучка Гіса, та з LVEF $\leq 35\%$,	I	B

попри оптимальну фармакотерапію для полегшення симптомів та зниження захворюваності і смертності ^{355,356,383-392,353,354,381-390}		
Рекомендується вичерпна оцінка профілю ризику та залучення багатопрофільної команди, включно з лікуванням серйозної супутньої патології, наприклад, артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, цукрового діабету, анемії та ожиріння, а також відмова від паління та зміна способу життя.	I	A
Реваскуляризація міокарда рекомендується, якщо стенокардія зберігається попри застосування антиангінальних препаратів.	I	A

Рекомендації пацієнтам з тривалими ХКС

<i>Безсимптомні пацієнти</i>		
Періодичні візити до спеціалістів в області серцево-судинної системи рекомендуються для повторної оцінки будь-яких потенційних змін у статусі ризику пацієнтів, що об'єднує клінічну оцінку заходів зі зміни способу життя, дотримання цільових показників для чинників серцево-судинного ризику, а також оцінку розвиток супутніх патологій, що можуть впливати на лікування та результати.	I	C
У пацієнтів з легкими чи помірними симптомами, які отримують фармакотерапію і, у яких неінвазивна стратифікація ризику вказує на високий ризик, і у яких розглядається реваскуляризація для покращення прогнозу, рекомендується провести ІКАГ (за необхідності з ФРК).	I	C
Коронарна КТА не рекомендується в якості рутинного обстеження під час подальшого спостереження у пацієнтів з встановленим діагнозом ІХС.	III	C
ІКАГ не рекомендується винятково для стратифікації ризику.	III	C
<i>Симптоматичні пацієнти</i>		
Повторна оцінка статусу ІХС рекомендується у пацієнтів з погіршення систолічної функції ЛШ, що не може пояснюватися оборотною причиною (наприклад, тривала тахікардія чи міокардит).	I	C
Стратифікація ризику рекомендується у пацієнтів з новими симптомами чи посиленням старих симптомів, бажано з використанням стресової візуалізації чи, в якості альтернативи, ЕКГ з фізичним навантаженням.	I	B
Пацієнтів зі значним погіршенням симптомів рекомендується оперативно направлятися на оцінку.	I	C
ІКАГ (з ФРК/iwFR, за необхідності) рекомендується для стратифікації ризику у пацієнтів з тяжкою ІХС, зокрема, якщо симптоми рефрактерні до лікування ч, якщо існує клінічний профіль з високим	I	C

ризиком.		
<i>Обстеження у пацієнтів з підозрою на вазоспастичну стенокардію</i>		
Рекомендується реєструвати ЕКГ під час стенокардії, якщо є така можливість	I	C
Інвазивна ангіографія чи коронарна КТ_КАГ рекомендується у пацієнтів з характерною епізодичною стенокардією спокою чи змінами сегменту ST, що зникають після прийому нітратів та/або антагоністів кальцію, щоб визначити ступінь основного захворювання коронарних судин.	I	C
<i>Скринінг на ІХС у безсимптомних осіб</i>		
Загальна оцінка ризику з використанням системи для оцінки ризику, наприклад, SCORE, рекомендується для безсимптомних дорослих віком > 40 років без доказів ССЗ, цукрового діабету, ХХН чи сімейної гіперхолестеринемії.	I	C
Оцінка сімейного анамнезу ранніх ССЗ (що визначаються як летальні чи нелетальні ускладнення ССЗ та/або встановлений діагноз ССЗ у найближчих родичів чоловічої статі до 55-річного віку чи у родичів жіночої статі до 65-річного віку) рекомендується у межах оцінки серцево-судинного ризику.	I	C
Рекомендується, щоб усі особи віком < 50 років з сімейним анамнезом ранньої ССЗ у найближчого родича (< 55 років у чоловіків та < 65 років у жінок) чи сімейної гіперхолестеринемії проходили скринінг за допомогою затверджених шкал клінічної оцінки.	I	B
Не рекомендується ультразвукове визначення ІМТ каротидних артерій для оцінки серцево-судинного ризику.	III	A
У безсимптомних пацієнтів без цукрового діабету, які належать до групи низького ризику, для діагностичної оцінки не показано використовувати коронарну КТА чи функціональну візуалізацію ішемії.	III	C
Рутинна оцінка циркулюючих біомаркерів не рекомендується для стратифікації серцево-судинного ризику.	III	B
Рекомендації стосовно лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ХКС		
Рекомендується підтримувати такі цільові значення робочого ВР: систолічний ВР 120–130 мм рт. ст. загалом та систолічний ВР 130–140 мм рт. ст. у старших пацієнтів (віком > 65 років).	I	A
У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які нещодавно перенесли ІМ, рекомендується використовувати бета-блокатори та блокатори RAS.	I	A
У пацієнтів з симптоматичною стенокардією рекомендується використовувати бета-блокатори та/або БКК.	I	A
Комбінація інгібіторів ACE та ARB не рекомендується.	III	A
Рекомендації стосовно ураження клапанів у пацієнтів з ХКС		

Проведення ІКАГ рекомендується перед операцією на клапанах, а також, якщо існує будь-що з переліченого: анамнез ССЗ, підозра на ішемію міокарда, систолічна дисфункція ЛШ, у чоловіків > 40 років та жінок у період постменопаузи, чи, якщо є один чи декілька серцево-судинних чинників ризику.	I	C
Проведення ІКАГ рекомендується під час оцінки функціональної мітральної регургітації середнього та тяжкого ступеня.	I	C
У разі тяжкої клапанної вади стрес-тест не варто використовувати рутинно для визначення ІХС через низьку діагностичну результативність та потенційні ризики.	III	C
Рекомендації стосовно активного раку у пацієнтів з ХКС		
Рішення про лікування має базуватися на очікуваній тривалості життя, додатковій патології, такій як тромбоцитопенія, посилена схильність до тромбозу, а також на взаємодії між препаратами, що використовуються для ведення пацієнтів з ХКС, та протираковими препаратами.	I	C
Якщо у пацієнтів з сильними проявами симптомів, що страждають на активний рак та дуже виснажені, показана реваскуляризація, рекомендується найменш інвазивна процедура.	I	C
Рекомендації стосовно цукрового діабету у пацієнтів з ХКС		
Контроль чинників ризику (ВР, ХС ЛПНЩ та НbA1c) до рівня цільових значень рекомендується у пацієнтів з ІХС та цукровим діабетом.	I	A
У безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується періодично рееструвати ЕКГ у спокої для виявлення порушень провідності, ФП та німого ІМ.	I	C
Лікування інгібітором АПФ рекомендується у пацієнтів з ХКС та цукровим діабетом для профілактики ускладнень.	I	B
Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2 емпагліфлозин, канагліфлозин чи дапагліфлозин рекомендуються пацієнтам з цукровим діабетом та ССЗ.	I	A
Агоніст рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1 (ліраглутид чи семаглутид) рекомендується пацієнтам з цукровим діабетом та ССЗ.	I	A
Рекомендації стосовно ХХН у пацієнтів з ХКС		
Рекомендується контролювати підтримання чинників ризику на цільовому рівні.	I	A
У пацієнтів з ХКС рекомендується приділяти особливу увагу потенційному коригуванню дози препаратів, що виводяться нирками.	I	C
Рекомендується зменшити до мінімуму використання йодовмісних контрастних засобів у пацієнтів з тяжкою ХХН та збереженою продукцією сечі для профілактики подальшого погіршення.	I	B
Рекомендації стосовно літніх пацієнтів з ХКС		

Рекомендується приділяти особливу увагу побічним ефектам препаратів, непереносимості та передозуванню у пацієнтів літнього віку.	I	C
Використання DES рекомендується у людей літнього віку.	I	A
Доступ через променево артерію рекомендується у людей літнього віку для зменшення частоти ускладнень у вигляді кровотечі з місця доступу.	I	B
Рекомендується, щоб рішення про діагностику та реваскуляризацію базувалися на симптомах, обсягу ішемії, виснаженості, очікуваній тривалості життя та супутній патології.	I	C
Рекомендації стосовно проблем статі та ХКС		
Замісна гормональна терапія не рекомендується для зменшення ризику у період постменопаузи.	III	C
Методи лікування рефрактерної стенокардії		
Трансміокардіальна реваскуляризація не рекомендується у пацієнтів з виснажливою стенокардією, рефрактерною до оптимальної фармакотерапії та реваскуляризації.	III	A

АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; ГКС — гострі коронарні синдроми; ФП — фібриляція передсердь; ARB — блокатори рецепторів ангіотензину; b.i.d. — bis in die (двічі на добу); АТ — артеріальний тиск; СА₂DS₂-VAsC — серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років [подвоюється], цукровий діабет, інсульт [подвоюється] – захворювання судин, вік 65–74 роки та стать [жіноча]; ІХС — ішемічна хвороба серця; БКК — блокатор кальцієвих каналів; ХКС — хронічні коронарні синдроми; ХХН — хронічна хвороба нирок; МРТ- магнітно-резонансна томографія серця; CRT — ресинхронізуюча серцева терапія; КТА — комп'ютерна томографічна ангіографія; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія; DES — стент з лікарським покриттям; ЕКГ — електрокардіограма; ФПК — фракційний резерв кровотоку; GP — лікарі загальної практики; HbA1C — глікований гемоглобін; HF — серцева недостатність; ІКАГ — інвазивна коронарографія; ІМТ — товщина комплексу інтима/медіа; iwFR — миттєвий градієнт тиску в області стенозу у безхвильовий період (миттєвий резерв кровотоку); БЛНПГ — блокада лівої ніжки пучка Гіса; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ЛШ — лівий шлуночок; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ІМ — інфаркт міокарда; МРА — антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; NOAC — пероральні антикоагулянти, не антагоністи вітаміну К; OAC — пероральні антикоагулянти; o.d. — omni die (один раз на добу); ПКВ — перкутанне коронарне втручання; PCSK9 — пропротеїноконвертаза 9-го субтилізин-кексинового типу; RAS — ренін-ангіотензинова система; АВК — антагоніст вітаміну К.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

12. Додаткові дані

Додаткові дані з додатковими таблицями та малюнками доповнюють повний текст - а також розділ 3 про пацієнтів із стенокардією та / або задишка, а також підозра на захворювання ІХС на веб-сайті European Heart Journal та на веб-сайті ESC за адресою www.escardio.org/guidelines

13. Літературні джерела

- 1 Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, Marber MS. 'Warm-up Angina': harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart* 2014;100:106 114.
2. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574 575.
3. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, de Feyter PJ, Krestin GP, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Meijs MF, Cramer MJ, Knuuti J, Kajander S, Bogaert J, Goetschalckx K, Cademartiri F, Maffei E, Martini C, Seitun S, Aldrovandi A, Wildermuth S, Stinn B, Fornaro J, Feuchtner G, De Zordo T, Auer T, Plank F, Friedrich G, Pugliese F, Petersen SE, Davies LC, Schoepf UJ, Rowe GW, van Mieghem CA, van Driessche L, Sinitsyn V, Gopalan D, Nikolaou K, Bamberg F, Cury RC, Battle J, Maurovich-Horvat P, Bartykowszki A, Merkely B, Becker D, Hadamitzky M, Hausleiter J, Dewey M, Zimmermann E, Laule M. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ* 2012;344:e3485.
4. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291 1300.
5. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383 2391.
6. SCOT-HEART investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJ, Williams MC. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924 933.
7. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehestedt T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2018;40:1426 1435.
8. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Gomez M, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Villines TC, Shaw LJ, Min JK. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation* 2011;124:2423 2432, 2421 2428.
- 9Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522 523.
- 10Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzl-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:1295 1300.
11. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267 315.
- 12Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119 177.

- 13Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886 895.
- 14Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardi- ovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734 744.
- 15Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical prac- tice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (con- stituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315 2381.
- 162019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular dis- eases. *Eur Hear J* 2019;In press.
- 17Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999 3058.
- 18Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non- vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010;341:c4986.
- 19Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, Iseki K, Jassal SK, Kimm H, Kronenberg F, Oien CM, Levey AS, Levin A, Woodward M, Hemmelgarn BR; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal fail- ure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f324.
- 20Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, Hueb W. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1443 1449.
- 21Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Saltyte_ Benth J, Maggioni A, Domanski MJ, Rouleau JL, Sabatine MS, Braunwald E; PEACE Investigators. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensi- tive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1240 1249.
- 22Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E, Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery dis- ease. *N Engl J Med* 2009;361:2538 2547.
- 23Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL; BARI 2D Study Group. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:610 620.
- 24de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the gen- eral population. *JAMA* 2010;304:2503 2512.
- 25van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefler IE, Pasterkamp G, Prins MW, Roest M. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta- analyses. *PLoS One* 2013;8:e62080.
- 26Madsen DM, Diederichsen ACP, Hosbond SE, Gerke O, Mickley H. Diagnostic and prognostic value of a careful symptom evaluation and high sensitive troponin in patients with suspected stable angina pectoris without prior cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2017;258:131 137.
- 27Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IA, Schellings MW, Leiner T, Wildberger JE, Narula J, Van Dieijen-Visser MP, Hofstra L. The extent of coro- nary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensi- tive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1269 1275.
- 28Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858 867.
- 29Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868 877.
30. da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HA, Stein R, Polanczyk CA. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery dis- ease. *Coron Artery Dis* 2008;19:21 26.
31. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and sys- tematic review. *PLoS Med* 2007;4:e270.
32. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT; Prognosis Consortium CKD. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932 943.
33. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovas- cular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289 1297.

34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397 1405.
35. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J; Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72 77.
36. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263 1277.
37. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1909 1911.
38. Guo Y, Zhang L, Wang C, Zhao Y, Chen W, Gao M, Zhu P, Yang T, Wang Y. Medical treatment and long-term outcome of chronic atrial fibrillation in the aged with chest distress: a retrospective analysis versus sinus rhythm. *Clin Interv Aging* 2011;6:193 198.
39. Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF, Turta O, Jukema JW, Schreur JH, Heijenbrok MW, Gaemperli O, Kaufmann PA, Knuuti J, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:777 785.
40. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012;30:1042 1047.
41. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Bjorkander I, Eriksson SV, Rehnqvist N. Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angina pectoris and healthy controls. Gender differences and relationships to catecholamines. *Eur Heart J* 1998;19:578 587.
42. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037 2043.
43. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG, Davies RF, Deanfield JE, Frishman W, Goldberg AD, MacCallum G, Ouyang P, Pepine CJ, Pratt CM, Sharaf B, Steingart R, Knatterud GL, Sopko G, Conti CR. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol* 1997;80:1395 1401.
44. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532 540.
45. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262 267.
46. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539 542.
47. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, Smith HJ, Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:187 194.
48. Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Orn S, Aaberge L, Smiseth OA, Edvardsen T. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1086 1093.
49. Smedsrud MK, Gravning J, Omland T, Eek C, Morkrid L, Skulstad H, Aaberge L, Bendz B, Kjekshus J, Edvardsen T. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type

- natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:967-973.
- 50 Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J, Jensen JS. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:58-65.
- 51 Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-1575.
- 52 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-1360.
- 53 Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, Popescu BA, Stefanidis A, Cosyns B, Monaghan M, Aakhus S, Edvardsen T, Flachskampf F, Galiuto L, Athanassopoulos G, Lancellotti P; 2014-2016 EACVI Scientific Documents Committee. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1191-1204.
- 54 Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P; EACVI Scientific Documents Committee for 2014-16 and 2016-18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1205-1205af.
- 55 Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, Dall'Armellina E, Prasad A, Bijsterveld P, Foley JR, Mangion K, Sculpher M, Walker S, Everett CC, Cairns DA, Sharples LD, Brown JM; CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1051-1060.
- 56 Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2018;104:888-894.
- 57 Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-1453.
- 58 Vitarelli A, Tiukinhoy S, Di Luzio S, Zampino M, Gheorghiade M. The role of echocardiography in the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev* 2003;8:181-189.
- 59 Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-1358.
- 60 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
- 61 Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitzyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijff JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijjs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG, CAD Consortium. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316-1330.
- 62 Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, Bittner DO, Meyersohn NM, Emami H, Genders TSS, Fordyce CB, Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;20:574-581.
- 63 Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1301-1310.
- 64 Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;doi: 10.1093/ehjci/jez054.
- 65 Versteyleen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2011;18:904-911.
- 66 Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, Patel MR, Granger CB, Kostis J, Mark DB, Lee KL, Udelson JE; Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from non-invasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:400-408.
- 67 Jensen JM, Voss M, Hansen VB, Andersen LK, Johansen PB, Munkholm H, Norgaard BL. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis* 2012;220:557-562.
- 68 Sharma A, Sekaran NK, Coles A, Pagidipati NJ, Hoffmann U, Mark DB, Lee KL,

- Al-Khalidi HR, Lu MT, Pellikka PA, Trong QA, Douglas PS. Impact of diabetes mellitus on the evaluation of stable chest pain patients: insights from the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007019.
69. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, Coles A, Jang J, Krishnam M, Douglas PS, Hoffmann U; PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;136:1993-2005.
70. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2533-2540.
71. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
72. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-224.
73. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39:3322-3330.
74. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816-2821.
75. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Trong QA, Patel MR, Huang M, Pencina M, Mark DB, Heitner JF, Fordyce CB, Pellikka PA, Tardif JC, Budoff M, Nahhas G, Chow B, Kosinski AS, Lee KL, Douglas PS; PROMISE Investigators. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;135:2320-2332.
76. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018;360:k504.
77. Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, La Meir M, Miyazaki Y, de Mey J, Gaemperli O, Ouda A, Maureira JP, Mandry D, Camenzind E, Macron L, Doenst T, Teichgraber U, Sigusch H, Asano T, Katagiri Y, Morel MA, Lindeboom W, Pontone G, Luscher TF, Bartorelli AL, Serruys PW. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:3689-3698.
78. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, Krenning B, Musters P, Ouhlous M, Liem A, Niezen A, Hunink M, de Feijter P, Nieman K. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016;37:1232-1243.
79. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, Senior R. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:195-202.
80. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, Berry C, Boon NA, Clark E, Flather M, Forbes J, McLean S, Roditi G, van Beek EJR, Timmis AD, Newby DE; SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1759-1768.

- 81Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Shaw RE, Hlatky MA. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1761-1770.
- 82Roifman I, Wijeyesundera HC, Austin PC, Rezai MR, Wright GA, Tu JV. Comparison of anatomic and clinical outcomes in patients undergoing alternative initial noninvasive testing strategies for the diagnosis of stable coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005462.
- 83Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, Hachamovitch R, Arrighi JA, Merz CN, Gibbons RJ, Wenger NK, Heller GV; WOMEN Trial Investigators. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124:1239-1249.
- 84Steurer J, Fischer JE, Bachmann LM, Koller M, ter Riet G. Communicating accuracy of tests to general practitioners: a controlled study. *BMJ* 2002;324:824-826.
- 85Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L, Dacher JN, Bertrand D, Leborgne L, Renard C, Caussin C, Cluzel P, Helft G, Crochet D, Vernhet-Kovacsik H, Chabbert V, Ferrari E, Gilard M, Willoteaux S, Furber A, Barone-Rochette G, Jankowski A, Douek P, Mousseaux E, Sirol M, Niarra R, Chatellier G, Laissy JP. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the prospective national multicenter multivendor EVASCAN study). *Am J Cardiol* 2013;111:471-478.
- 86Karthikeyan G, Guzik Salobir B, Jug B, Devasenapathy N, Alexanderson E, Vitola J, Kraft O, Ozkan E, Sharma S, Purohit G, Dolenc Novak M, Meave A, Trevethan S, Cerci R, Zier S, Gotthardtova L, Jonszta T, Altin T, Soydal C, Patel C, Gulati G, Paez D, Dondi M, Kashyap R. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: an international, multicenter, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol* 2017;24:507-517.
- 87Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, Kaufmann PA, Le Guludec D, Perrone Filardi P, Marcassa C, Ajmone Marsan N, Achenbach S, Kitsiou A, Flotats A, Eeckhout E, Minn H, Hesse B. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:633-638.
- 88Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
- 89Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, Raveendran G, Altman JD, Kurz HI, Brechtken J, Tulli M, Von Birgelen C, Schneider JE, Khashaba AA, Jeremias A, Baucum J, Moreno R, Meuwissen M, Mishkel G, van Geuns RJ, Levite H, Lopez-Palop R, Mayhew M, Serruys PW, Samady H, Piek JJ, Lerman A; ADVISE II Study Group. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:824-833.
- 90Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, Di Serafino L, Muller O, Van Mieghem C, Wyffels E, Heyndrickx GR, Bartunek J, Vanderheyden M, Barbato E, Wijns W, De Bruyne B. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014;35:2831-2838.
- 91Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, Davies JE, Escaned J, Fearon WF, Gould KL, Johnson NP, Kirtane AJ, Koo BK, Marques KM, Nijjer S, Oldroyd KG, Petraco R, Piek JJ, Pijls NH, Redwood S, Siebes M, Spaan JAE, van 't Veer M, Mintz GS, Stone GW. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1253-1261.
- 92Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, Champagne S, Belle L, Barreau D, Hanssen M, Besnard C, Dauphin R, Dallongeville J, El Hahi Y, Sideris G, Bretelle C, Lhoest N, Barnay P, Leborgne L, Dupouy P; Investigators of the Registre Français de la FFR R3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014;129:173-185.
93. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, Hanratty C, Banning A, Wheatcroft S, Hobson A, Chitkara K, Hildick-Smith D, McKenzie D, Calver A, Dimitrov BD, Corbett S. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? the RIPCORD study. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:248-255.
94. Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, Bittl JA, Cohen MG, Safirstein J, Drachman DE, Valle JA, Rhodes D, Gilchrist IC; American Heart Association Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Genomic and Precision Medicine. An update on radial artery access and best practices for transradial coronary angiography and intervention in acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e000035.
95. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J* 2007;153:606-611.
96. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc*

- Diagn 1991;24:75 83.
97. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;353:1889 1898.
98. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, Drazner MH, de Lemos JA, Berry JD. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2011;123:1377 1383.
99. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, Marwick TH, Pandey DK, Wicklund RH, Thisted RA. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005;353:468 475.
100. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793 801.
101. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645 2657.
102. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849 853.
103. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, Senior R, Min JK, Hachamovitch R, Scherrer-Crosbie M, Mieres JH, Marwick TH, Phillips LM, Chaudhry FA, Pellikka PA, Slomka P, Arai AE, Iskandrian AE, Bateman TM, Heller GV, Miller TD, Nagel E, Goyal A, Borges-Neto S, Boden WE, Reynolds HR, Hochman JS, Maron DJ, Douglas PS; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored ISCHEMIA Trial Investigators. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:593 604.
104. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Dominguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jimenez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo BK, Lopez-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodes-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B, Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1641 1654.
105. Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers S, Bucerius J, Leiner T, Crijns H, Wildberger JE, Schalla S. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease-a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:980 987.
106. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012 1024.
107. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Curzen N, Piroth Z, Rioufol G, Juni P, De Bruyne B. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2247 2255.
108. Maaniitty T, Stenstrom I, Bax JJ, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, Maki M, Saraste A, Knuuti J. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1361 1370.
109. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, Wolfrum M, Fiechter M, Husmann L, Gaemperli O, Kaufmann PA. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J* 2011;32:1465 1471.
110. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356 364.
111. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, Florian A, Sjoli B, Brunvand H, Kober L, Voigt JU, Desmet W, Smiseth OA, Edvardsen T. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:841 850.
112. Ng ACT, Prihadi EA, Antoni ML, Bertini M, Ewe SH, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause

- mortality independent of aortic stenosis severity and ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:859 867.
- 113Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100:1673 1680.
- 114Scharrenbroich J, Hamada S, Keszei A, Schroder J, Napp A, Almalla M, Becker M, Altiok E. Use of two-dimensional speckle tracking echocardiography to predict cardiac events: comparison of patients with acute myocardial infarction and chronic coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2018;41:111 118.
- 115Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, Koo BK, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:868 874.
- 116D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, Lipinski MJ, Omede P, Montefusco A, Taha S, Naganuma T, Reith S, Voros S, Latib A, Gonzalo N, Quadri G, Colombo A, Biondi-Zoccai G, Escaned J, Moretti C, Gaita F. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: a meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions. *Am Heart J* 2015;169:663 673.
- 117Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, Spertus JA, Dada M, Kostuk WJ, Knudtson M, Harris CL, Sedlis SP, Zoble RG, Title LM, Gosselin G, Nawaz S, Gau GT, Blaustein AS, Bates ER, Shaw LJ, Berman DS, Chaitman BR, Weintraub WS, Teo KK; COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1348 1358.
- 118Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier - the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017;377:1309 1312.
- 119Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750 758.
- 120Booth JN III, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014;113:1933 1940.
- 121Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194 2204.
- 122Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008;156:292 300.
- 123Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999 2012.
- 124Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86 97.
- 125Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med* 2016;67:467 486.
- 126Barth J, Jacob T, Dahan I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD006886.
127. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28 41.
128. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006353.
129. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, Prasad M, Ashoorion V, Heels-Ansdell D, Maziak W, Guyatt G. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e012680.
130. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD010216.
131. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:116 128.
132. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, Minichiello A, Lightfoot C, Noormohamed A, Andrews J, Zawertailo L, Ferrence R. Electronic cigarettes for smoking cessation: a systematic review. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1926 1936.
133. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629 637.
134. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams K, Kris-Etherton P. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1172 1187.

135. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
136. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-1196.
137. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Altuntas Y, Yusoff K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390:2037-2049.
138. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fito M, Gea A, Hernández MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
139. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salama V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Cámara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodríguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG II, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodríguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuijman M, Voortman T, Meisinger C, Tjønneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-1523.
140. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-1035.
141. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
142. Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res* 2017;38:219-241.
143. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol* 2018;3:280-287.
144. Pack QR, Rodríguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, López-Jiménez F. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1368-1377.
145. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, Desai M, King AC. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:667-679.
146. Fiuzza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)* 2013;28:330-358.
147. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:443-453.
148. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-

- analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1864 1872.
- 149Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018;121:143 148.
- 150Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD; STABILITY Investigators. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1689 1700.
- 151Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD001800.
- 152Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP; 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Du'sseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1914 1939.
- 153de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J* 2015;36:1519 1528.
- 154Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogosova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H; EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;228:58 67.
- 155Ormel J, Von Korff M, Burger H, Scott K, Demyttenaere K, Huang YQ, Posada- Villa J, Pierre Lepine J, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Kawakami N, Karam E, Medina-Mora ME, Gureje O, Williams D, Haro JM, Bromet EJ, Alonso J, Kessler R. Mental disorders among persons with heart disease - results from World Mental Health surveys. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:325 334.
- 156Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:227 240.
- 157Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD008012.
- 158Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:247 259.
- 159Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013;75:335 349.
- 160Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. Air pollution and cardiometabolic disease: an update and call for clinical trials. *Am J Hypertens* 2017;31:1 10.
161. Munzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sorensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:688 697.
162. Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, Fridlund B, Kautz DD, Martensson J, Mosack V, Moser DK; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing of the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). Sexual counselling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Eur Heart J* 2013;34:3217 3235.
163. Bispo GS, de Lima Lopes J, de Barros AL. Cardiovascular changes resulting from sexual activity and sexual dysfunction after myocardial infarction: integrative review. *J Clin Nurs* 2013;22:3522 3531.
164. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, Foster E, Jaarsma T, Kloner RA, Lange RA, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Seftel AD, Stewart WJ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:1058 1072.
165. Stein R, Sardinha A, Araujo CG. Sexual activity and heart patients: a contemporary perspective. *Can J Cardiol* 2016;32:410 420.
166. Steinke EE, Mosack V, Hill TJ. Change in sexual activity after a cardiac event: the role of medications, comorbidity, and psychosocial factors. *Appl Nurs Res* 2015;28:244 250.
167. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940 2948.
168. Gnjjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, Handelsman D, Naganathan V, Matthews S, Hilmer SN. Ischemic heart disease,

- prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in community-dwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol* 2015;192:49 55.
169. Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, AlJundi A, Alqahtani A, Arafa S, Al Suwaidi J. Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Curr Vasc Pharmacol* 2016;14:388 393.
170. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:747 753.
171. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, Agoristas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
172. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fagher E, Kardas P, De Geest S, Dobbels F, Lewek P, Urquhart J, Vrijens B; ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013;73:545 562.
173. Acharjee S, Teo KK, Jacobs AK, Hartigan PM, Barn K, Gosselin G, Tanguay JF, Maron DJ, Kostuk WJ, Chaitman BR, Mancini GB, Spertus JA, Dada MR, Bates ER, Booth DC, Weintraub WS, O'Rourke RA, Boden WE; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in women with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation (COURAGE) trial. *Am Heart J* 2016;173:108 117.
174. Koertge J, Weidner G, Elliott-Eller M, Scherwitz L, Merritt-Worden TA, Marlin R, Lipsenthal L, Guarneri M, Finkel R, Saunders DE Jr, McCormac P, Scheer JM, Collins RE, Ornish D. Improvement in medical risk factors and quality of life in women and men with coronary artery disease in the Multicenter Lifestyle Demonstration Project. *Am J Cardiol* 2003;91:1316 1322.
175. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction *Heart* 2016;102:1953 1956.
176. Hebsur S, Vakil E, Oetgen WJ, Kumar PN, Lazarous DF. Influenza and coronary artery disease: exploring a clinical association with myocardial infarction and analyzing the utility of vaccination in prevention of myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med* 2014;15:168 175.
177. Kadoglou NPE, Bracke F, Simmers T, Tsiodras S, Parissis J. Influenza infection and heart failure-vaccination may change heart failure prognosis? *Heart Fail Rev* 2017;22:329 336.
178. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD005050.
179. Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality - Authors' reply. *Lancet* 2018;391:427 428.
180. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017;38:326 333.
181. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE; American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406 441.
182. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:620 640.
183. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31:273 281.
184. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:40 46.
185. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet* 2018;391:426 427.
186. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD005050]. *Acta Med Port* 2015;28:424 426.
187. Udell JA, Farkouh ME, Solomon SD, Vardeny O. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:593 596.
188. Camm AJ, Manolis A, Ambrosio G, Daly C, Komajda M, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon JL, Mugelli A, Muggli F, Tamargo J. Unresolved issues in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol* 2015;201:200 207.
189. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-

- Sendon JL. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:120-132.
- 190 Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendon J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1401-1412.
- 191 Thadani U. Management of stable angina - current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:419-426.
- 192 Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 2015;386:691-701.
- 193 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126> (28 March 2019).
- 194 Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2002;13:427-436.
- 195 Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017;77:265-284.
- 196 Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, Karlson BW, Ulvenstam G, Persson S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000;23:763-770.
- 197 Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, Ellstrom J, Glud T, Pater C, Scheibel M, Tisell A, Totterman KJ, Forsby M. Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. The TRAFFIC Study Group. *Am Heart J* 1999;137:854-862.
- 198 Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:837-848.
- 199 Wight LJ, VandenBurg MJ, Potter CE, Freeth CJ. A large scale comparative study in general practice with nitroglycerin spray and tablet formulations in elderly patients with angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:341-342.
- 200 Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-1936.
- 201 Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:4-12.
- 202 Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. *Int J Cardiol* 1994;45:89-96.
- 203 Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974.
- 204 Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-1958.
- 205 Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:330-341.
- 206 Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:96-103.
- 207 Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:23-28.
- 208 Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:409-417.
- 209 Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:872-881.
- 210 Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA. beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:247-252.
- 211 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
- 212 Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Am Heart J* 2002;143:301-307.
- 213 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.

214. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
215. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS; KAMIR Investigators. Prognostic impact of beta-blocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019;83:410-417.
216. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:12-20.
217. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-1349.
218. Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, Mukherjee D. Predictors, trends, and outcomes (among older patients > 65 years of age) associated with beta-blocker use in patients with stable angina undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights From the NCDR registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1639-1648.
219. Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, Rao C, Wang W, Sun H, Hu S, Zheng Z. Efficacy of long-term beta-blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. *Circulation* 2015;131:2194-2201.
220. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattan S, Steg G, Schiele F, Ferrière J, Juillière Y, Simon T, Danchin N. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
221. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-953.
222. Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2018;38:546-554.
223. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc* 2018;93:409-418.
224. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I, Tendera M, Ferrari R, Merkely B, Parkhomenko A, Reid C, Tardif JC, Fox KM. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J* 2018;40:1399-1407.
225. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare data-bases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004356.
226. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:357-365.
227. Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:301-308.
228. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE, Toth PP. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:499-510.
229. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
230. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
231. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ; INVEST Study Group. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension treatment strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005;67:398-406.
232. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S, Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-857.
233. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and

- normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217 2225.
- 234Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507 514.
- 235Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529 2536.
- 236Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393 405.
- 237Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540 548.
- 238Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807 816.
- 239Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091 1099.
- 240European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-measures-reduce-risk-heart-problems-corlentorprocoralan> (28 March 2019).
- 241Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:S74 S81.
- 242Di Somma S, Liguori V, Petitto M, Carotenuto A, Bokor D, de Divitiis O, de Divitiis M. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:119 123.
243. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei JP, Yang XC, Li TD, Jia SQ, He Q, Chen JZ, Wu ZG, Li ZQ, You K. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J* 2007;71:826 833.
244. Jiang J, Li Y, Zhou Y, Li X, Li H, Tang B, Dai X, Ma T, Li L, Huo Y. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: a prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol* 2016;224:183 187.
245. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. UKPAR. Nicorandil 10 mg Tablets. Nicorandil 20 mg Tablets <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/wesitesources/con786861.pdf> (28 March 2019).
246. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269 1275.
247. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775 1783.
248. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Burows JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510 1516.
249. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2038 2045.
250. Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, Anstrom KJ, Davidson-Ray L, Witkowski A, Mulkay AJ, Osmukhina A, Farzaneh-Far R, Ben-Yehuda O, Stone GW, Ohman EM. Effects of ranolazine on angina and quality of life after percutaneous coronary intervention with incomplete revascularization: results from the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation* 2016;133:39 47.
251. Weisz G, Genereux P, Iniguez A, Zurawski A, Shechter M, Alexander KP, Dressler O, Osmukhina A, James S, Ohman EM, Ben-Yehuda O, Farzaneh-Far R, Stone GW; RIVER-PCI investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a mul-

- ticentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:136 145.
252. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2:266 272.
253. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-trimetazidine-20-mg-tablets-35-mg-modified-release/ml-oral-solution_en.pdf (28 March 2019).
254. European Medicines Agency. Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report_en.pdf (28 March 2019).
255. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014;177:780 785.
256. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161 2167.
257. Singh JA, Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther* 2016;18:209.
258. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* 2017;172:139 150.
259. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327 1334.
260. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250 1258.
261. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, Breazna A, Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105:905 911.
262. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewicz M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31 40.
263. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev* 2010;18:190 197.
264. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, Lepage S, Raman S, Herbert M, Foris K, Linden W, Butters JA; Canadian Amlodipine/atenolol In Silent Ischemia Study (CASIS). Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:619 625.
265. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munarriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD011747.
266. Badran HM, Ibrahim WA, Faheem N, Yassin R, Alashkar T, Yacoub M. Provocation of left ventricular outflow tract obstruction using nitrate inhalation in hypertrophic cardiomyopathy: relation to electromechanical delay. *Glob Cardiol Sci Pract* 2015;2015:15.
267. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, Sutton JA, Levi R, Dinsmore WW. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:25 31.
268. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930 942.
269. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71 86.
270. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849 1860.
271. Aradi D, Storey RF, Komo csi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K; Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35:209 215.
272. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME,

- FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanan A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-779.
- 273CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
- 274Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40.
- 275Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34:1708-1713, 1713a-1713b.
- 276Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
- 277Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-1309.
278. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
279. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1456-1462.
280. Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C, Tantry U, Gurbel PA. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost* 2011;9:1730-1737.
281. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Juni P, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Serruys PW. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2016;12:1239-1245.
282. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
283. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293-303.
284. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260.
285. Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, Thomas MR, Judge HM, Rollini F,

- Franchi F, Ahsan AJ, Bhatt DL, Kuder JF, Steg PG, Cohen M, Muthusamy R, Braunwald E, Sabatine MS. Platelet inhibition with ticagrelor 60 mg versus 90 mg twice daily in the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1145-1154.
286. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel PA; ONSET/OFFSET Investigators. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:185-193.
287. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-2953.
288. Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, Judge HM, Baster K, Sumaya W, Morgan KP, McMellon HC, Richardson JD, Grech ED, Wheeldon NM, Hall IR, Iqbal J, Barmby D, Gunn JP, Storey RF. Study of two dose regimens of ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease (STEEL-PCI). *Circulation* 2018;138:1290-1300.
289. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166.
290. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiviott SD, Massaro JM, Iancu AC, Mauri L; DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2211-2221.
291. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-2740.
292. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey RF, Bhatt DL, Steg PG, Im K, Murphy SA, Angiolillo DJ, Kiss RG, Parkhomenko AN, Lopez-Sendon J, Isaza D, Goudev A, Kontny F, Held P, Jensen EC, Braunwald E, Sabatine MS, Oude Ophuis AJ. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:489-496.
293. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MTB, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-2728.
294. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzylo W, Diaz R, White H, Ruda M, Gerales M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
295. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-974.
296. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2 TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
297. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
298. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, Rockhold F, Plotnikov A, Mundl H, Strony J, Sun X, Husted S, Tendera M, Montalescot G, Bahit MC, Ardissino D, Bueno H, Claeys MJ, Nicolau JC, Cornel JH, Goto S, Kiss RG, Guray U, Park DW, Bode C, Welsh RC, Gibson CM. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2017;389:1799-1808.
299. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
300. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino

- M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192-193.
- 301 Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SC, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524.
- 302 Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, Al-Attar N, Ascione R, Taggart D, Collet JP; ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510-1514.
- 303 Saw J, Wong GC, Mayo J, Bernstein V, Mancini GB, Ye J, Skarsgard P, Starovoytov A, Cairns J. Ticagrelor and aspirin for the prevention of cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2016;102:763-769.
304. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, Wang X. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1677-1686.
305. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook-Bruns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-218.
306. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Bruns N, Lanius V, Connolly SJ, Yusuf S. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2306-2315.
307. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800.
308. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleiner E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
309. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.
310. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
311. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
312. Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO, Kristensen SD, Botker HE, Lip GYH, Maeng M. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost* 2018;118:2162-2170.
313. Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, Pow TK, Mauri L, Kereiakes DJ, Winters

- KJ, Christen T, Allocco DJ, Lee DP. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation* 2015;131:62-73.
314. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016;37:1133-1142.
315. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglul L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
316. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582.
317. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
318. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1785-1822.
319. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GBJ, Moriarty PM, Morris PB, Muntner P, Ray KK, Stroes ES, Taylor BA, Taylor VH, Watts GF, Thompson PD. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1290-1301.
320. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
321. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016;134:1931-1943.
322. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-1499.
323. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
324. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011748.
325. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471-482.
326. Arbel R, Hammerman A, Triki N, Greenberg D. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes-Can we afford them? *Int J Cardiol* 2016;220:242-245.
327. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;38:668-678.
328. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
329. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins M; SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
330. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
331. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G.

- Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
- 332 Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
- 333 Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-588.
- 334 Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
335. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
336. Bangalore S, Fakhri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin-angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017;356:j4.
337. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
338. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
339. Rossignol P, Girerd N, Bakris G, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Spony S, Vincent J, Fay R, Lamiral Z, Solomon SD, Zannad F, Pitt B. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. *Eur J Heart Fail* 2017;19:792-799.
340. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
341. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
342. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
343. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1773-1779.
344. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
345. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:3789-3794.
346. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, Al-Zaibag M, Dorian P, Hu D, Shalnova S, Sock FJ, Ford I, Fox KM; Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ische-

- mia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014;174:1651-1659.
347. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engstrom T, Kaab S, Dambrink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Frobert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbuhler M, Juni P, De Bruyne B; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250-259.
348. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911-918.
349. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:312-319.
350. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013;127:769-781.
351. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Silletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schaefer P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859.
352. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbaek H, Johnson NP, Rothenbuhler M, Xaplanteris P, Abdel-Wahab M, Barbato E, Hofsten DE, Tonino PAL, Boxma-de Klerk BM, Fearon WF, Kober L, Smits PC, De Bruyne B, Pijls NHJ, Juni P, Engstrom T. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2019;40:180-186.
353. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1199-1205.
354. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
355. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
356. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-1846.
357. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yip M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
358. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, Hill JA, Lee KL, Rouleau JL, Prior DL, Ali IS, Maddury J, Golba KS, White HD, Carson P, Chrzanowski L, Romanov A, Miller AB, Velazquez EJ; STICH Trial Investigators. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 2016;134:1314-1324.
359. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD003838.
360. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
361. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA* 2000;283:1295-1302.
362. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
363. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
364. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol

- Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
- 365 CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- 366 Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
367. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
368. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
369. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
370. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
371. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
372. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
373. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-2345.
374. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
375. Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp AS, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL; PRAISE II Investigators. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;146:291-297.
376. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874-2879.
377. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaeffer A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
378. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
379. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
380. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczar S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.

381. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
382. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
383. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843.
384. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkevnik J, Daubert C; REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592-2599.
385. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multi-site biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
386. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-1932.
387. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628-634.
388. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
389. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547-3556.
390. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.
391. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA III, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
392. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA III, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694-1701.
393. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358-1367.
394. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257-261.
395. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.
396. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774-784.
397. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476-490.
398. Lindholm D, Lindback J, Armstrong PW, Budaj A, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Held C, Koenig W, Ostlund O, Stewart RAH, Soffer J, White HD, de Winter RJ, Steg PG, Siegbahn A, Kleber ME, Dressel A, Grammer TB, Marz W, Wallentin L. Biomarker-based risk model to predict cardiovascular mortality in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:813-826.
399. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, Abrams KR, Moreno S, McAllister KS, Palmer S, Kaski JC, Timmis AD, Hingorani AD. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010;7:e1000286.
400. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, Udumyan R, Feder GS, Hingorani AD, Timmis A, Smeeth L, Hemingway H. Prognostic

- models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014;35:844 852.
401. Eapen DJ, Manocha P, Patel RS, Hammadah M, Veledar E, Wassel C, Nanjundappa RA, Sikora S, Malayter D, Wilson PW, Sperling L, Quyyumi AA, Epstein SE. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:329 337.
402. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RJF, Keavney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins H, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883 1893.
403. Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, Kathiresan S, Shiffman D. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J* 2016;37:561 567.
404. Pereira A, Mendonca MI, Sousa AC, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, Freitas AI, Guerra G, Ornelas I, Pereira D, Brehm A, Palma Dos Reis R. Genetic risk score and cardiovascular mortality in a southern european population with coronary artery disease. *Int J Clin Pract* 2017;71:e12956.
405. Christiansen MK, Nyegaard M, Larsen SB, Grove EL, Wurtz M, Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Jensen HK, Kristensen SD. A genetic risk score predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2017;241:411 416.
406. Vaara S, Tikkanen E, Parkkonen O, Lokki ML, Ripatti S, Perola M, Nieminen MS, Sinisalo J. Genetic risk scores predict recurrence of acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:172 178.
407. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield M, Devlin JJ, Nordio F, Hyde C, Cannon CP, Sacks F, Poulter N, Sever P, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;385:2264 2271.
408. Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J* 2014;167:77 85.
409. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477 484.
410. Vermeltfoort IA, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, Teule GJ. Association between anxiety disorder and the extent of ischemia observed in cardiac syndrome X. *J Nucl Cardiol* 2009;16:405 410.
411. Asbury EA, Creed F, Collins P. Distinct psychosocial differences between women with coronary heart disease and cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2004;25:1695 1701.
412. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445 1453.
413. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, Lee DP, Yeung AC, Tremmel JA. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2015;131:1054 1060.
414. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841 2855.
415. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16 20.
416. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, Faber R, Host N, Gustafsson I, Hansen PR, Hansen HS, Bairey Merz CN, Kastrup J, Prescott E. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003064.
417. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101 1111.
418. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau

- SA, Voskuil M, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Siebes M, Tijssen JG, Meuwissen M, Piek JJ. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:301-311.
419. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825-2832.
420. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, Blankstein R, Dorbala S, Di Carli MF. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation* 2015;131:528-535.
421. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012;126:1858-1868.
422. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158-1169.
423. Lee JM, Choi KH, Hwang D, Park J, Jung JH, Kim HY, Jung HW, Cho YK, Yoon HJ, Song YB, Hahn JY, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Hur SH, Koo BK. Prognostic implication of thermodilution coronary flow reserve in patients undergoing fractional flow reserve measurement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1423-1433.
424. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:453-463.
425. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, van Royen N, Escaned J. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1041-1059.
426. Leung M, Juergens CP, Lo ST, Leung DY. Evaluation of coronary microvascular function by left ventricular contractile reserve with low-dose dobutamine echocardiography. *EuroIntervention* 2014;9:1202-1209.
427. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2009;103:626-631.
428. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Forfar JC, Channon KM, Jerosch-Herold M, Piechnik SK, Neubauer S, Kharbada RK, Ferreira VM. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:969-979.
429. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Rajmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, van der Vismen MJ, Twisk JW, Beek AM, Teule GJ, van Rossum AC. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J* 2007;28:1554-1558.
430. Shufelt CL, Thomson LE, Goykhman P, Agarwal M, Mehta PK, Sedlak T, Li N, Gill E, Samuels B, Azabal B, Kar S, Kothawade K, Minissian M, Slomka P, Berman DS, Bairey Merz CN. Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013;3:153-160.
431. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Dorbala S, Blankstein R, Carli MF Di. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015;131:19-27.
432. Echavarría-Pinto M, Escaned J, Macías E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, Sen S, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Mila R, Ibanez B, Nunez-Gil IJ, Fernandez C, Alfonso F, Banelos C, Garcia E, Davies J, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation* 2013;128:2557-2566.
433. Nolte F, van de Hoef TP, Meuwissen M, Voskuil M, Chamuleau SA, Henriques JP, Verberne HJ, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Tijssen JG, Siebes M, Piek JJ. Increased hyperaemic coronary microvascular resistance adds to the presence of myocardial ischaemia. *EuroIntervention* 2014;9:1423-1431.
434. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:3175-3181.
435. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Matsubara J, Sumida H, Kaikita K, Kojima S, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Izumiya Y, Iwashita S, Matsui K, Jinnouchi H, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1688-1696.
436. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, Handberg EM, Smith KM, Cooper-DeHoff RM, Sopko G, Sharaf BM, Kelsey SF, Merz CN, Pepine CJ. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2011;162:678-684.
437. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:65-71.
438. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schaufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 2014;129:1723-1730.

439. Schoenenberger AW, Adler E, Gujer S, Jamshidi P, Kobza R, Stuck AE, Resink TJ, Erne P. Prognostic value of an abnormal response to acetylcholine in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease: long-term follow-up of the Heart Quest cohort. *Int J Cardiol* 2016;221:539-545.
440. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2349-2358.
441. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;254:1-9.
442. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-2568.
443. Ong P, Athanasiadis A, Perne A, Mahrholdt H, Schaefele T, Hill S, Sechtem U. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol* 2014;103:11-19.
444. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T, Kato A, Shinozaki T, Ishida E, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H; NOVEL Investigators. Beneficial effects of long-acting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: the NOVEL study. *Eur Heart J* 2016;37:2713-2721.
445. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014;78:2779-2801.
446. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258-267.
447. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO, Overlie P, Oliva P. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980;46:329-334.
448. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, Hilvo M, Vihervaara T, Kauhanen D, Suoniemi M, Hurme R, Marz W, Scharnagl H, Stojakovic T, Vlachopoulou E, Lokki ML, Nieminen MS, Klingenberg R, Matter CM, Hornemann T, Juni P, Rodondi N, Raber L, Windecker S, Gencer B, Pedersen ER, Tell GS, Nygard O, Mach F, Sinisalo J, Luscher TF. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J* 2016;37:1967-1976.
449. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-795.
450. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009;16:193-200.
451. Dahle'n T, Edgren G, Lambe M, Ho'glund M, Bjor'kholm M, Sandin F, Sjöf'lander A, Richter J, Olsson-Stro'mberg U, Ohm L, B'ack M, Stenke L; Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2016;165:161-166.
452. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256-257.
453. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-375.
454. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-331.

- 455Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893 896.
- 456Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478 3490a.
- 457Zeb I, Budoff M. Coronary artery calcium screening: does it perform better than other cardiovascular risk stratification tools? *Int J Mol Sci* 2015;16:6606 6620.
- 458Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015;46:91 97.
- 459Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197 208.
- 460Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Wittman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796 803.
- 461Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:658 662.
- 462Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, Ghorbani A, Artati A, Wang Q, Tiainen M, Kangas AJ, Kettunen J, Kaikkonen J, Mikkila V, Jula A, Kahonen M, Lehtimaki T, Lawlor DA, Gaunt TR, Hughes AD, Sattar N, Illig T, Adamski J, Wang TJ, Perola M, Ripatti S, Vasani RS, Raitakari OT, Gerszten RE, Casas JP, Chaturvedi N, Ala-Korpela M, Salomaa V. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation* 2015;131:774 785.
- 463Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957 967.
- 464Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021 3104.
- 465Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142 2152.
- 466Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226 2237.
- 467Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- 468Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892 1903.
- 469ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547 1559.
470. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285 2295.
471. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673 2682.
472. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved blood pressure and outcomes in the sec-

- ondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension* 2016;67:63-69.
473. Witberg G, Regev E, Chen S, Assali A, Barbash IM, Planer D, Vaknin-Assa H, Guetta V, Vukasinovic V, Orvin K, Danenberg HD, Segev A, Kornowski R. The prognostic effects of coronary disease severity and completeness of revascularization on mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1428-1435.
474. Chakravarty T, Sharma R, Abramowitz Y, Kapadia S, Latib A, Jilaihawi H, Poddar KL, Giustino G, Ribeiro HB, Tchetché D, Monteil B, Testa L, Tarantini G, Facchin M, Lefevre T, Lindman BR, Hariri B, Patel J, Takahashi N, Matar G, Mirocha J, Cheng W, Tuzcu ME, Sievert H, Rodes-Cabau J, Colombo A, Finkelstein A, Fajadet J, Makkar RR. Outcomes in patients with transcatheter aortic valve replacement and left main stenting: the TAVR-LM registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:951-960.
475. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104:972-977.
476. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
477. Zimmer RJ, Lee MS. Transplant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:367-377.
478. Okada K, Fearon WF, Luikart H, Kitahara H, Otagiri K, Tanaka S, Kimura T, Yock PG, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Valantine HA, Khush KK, Honda Y. Attenuated-signal plaque progression predicts long-term mortality after heart transplantation: IVUS assessment of cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:382-392.
479. Luc JGY, Choi JH, Rizvi SA, Phan K, Moncho Escrivá E, Patel S, Reeves GR, Boyle AJ, Entwistle JW, Morris RJ, Massey HT, Tchanchaleishvili V. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in heart transplant recipients with coronary allograft vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of 1,520 patients. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:19-30.
480. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801.
481. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222.
482. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922-944.
483. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226.
484. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
485. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
486. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erondou N, Desai M, Shaw W, Vercruyse F,

- Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387-393.
- 487 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
- 488 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
- 489 Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
- 490 Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-1529.
- 491 Kang SH, Park GM, Lee SW, Yun SC, Kim YH, Cho YR, Park HW, Suh J, Yang DH, Kang JW, Lim TH, Jung CH, Koh EH, Lee WJ, Kim MS, Lee KU, Park JY. Long-term prognostic value of coronary CT angiography in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1292-1300.
- 492 Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Grani C, Messerli M, Giannopoulos AA, Buechel RR, Luscher TF, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Gaemperli O. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:838-846.
- 493 Lee JM, Kang J, Lee E, Hwang D, Rhee TM, Park J, Kim HL, Lee SE, Han JK, Yang HM, Park KW, Na SH, Kang HJ, Koo BK, Kim HS. Chronic kidney disease in the second-generation drug-eluting stent era: pooled analysis of the Korean Multicenter Drug-Eluting Stent Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2097-2109.
- 494 Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Biló HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662-1673.
- 495 Schmidt A, Stefanelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of non-invasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001;37:56-63.
- 496 Bangalore S. Stress testing in patients with chronic kidney disease: the need for ancillary markers for effective risk stratification and prognosis. *J Nucl Cardiol* 2016;23:570-574.
- 497 Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Mauricio R, Bangalore S. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2017;227:1-7.
- 498 Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1209-1220.
- 499 Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2017;43:28-35.
- 500 Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784.
- 501 Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013;185:949-957.
502. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18.
503. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbiochi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med* 2009;150:170-177.
504. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr; NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584-590.
505. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open* 2012;2:e000540.
506. Vranckx P, Frigoli E, Rothenbuhler M, Tomassini F, Garducci S, Ando G, Picchi A, Sganzerla P, Paggi A, Ugo F, Ausiello A, Sardella G, Franco N, Nazzaro M, de Cesare N, Tosi P, Falcone C, Vigna C, Mazzarotto P, Di Lorenzo E, Moretti C, Campo G, Penzo C, Pasquetto G, Heg D, Juni P, Windecker S, Valgimigli M;

- MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017;38:1069 1080.
507. Cantor WJ, Mehta SR, Yuan F, Dzavik V, Worthley M, Niemela K, Valentin V, Fung A, Cheema AN, Widimsky P, Natarajan M, Jdrzejowski B, Jolly SS. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *Am Heart J* 2015;170:880 886.
508. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR; SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41 50.
509. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038 2047.
510. Kim ES, Carrigan TP, Menon V. Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:672 673.
511. Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Stankovic G, Kedev S, Kalpak O, Vavlukis M, Zdravkovic M, Hinic S, Milicic D, Manfrini O, Badimon L, Bugiardini R. Acute coronary syndrome: the risk to young women. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007519.
512. Cenko E, Yoon J, Kedev S, Stankovic G, Vasiljevic Z, Krljanac G, Kalpak O, Ricci B, Milicic D, Manfrini O, van der Schaar M, Badimon L, Bugiardini R. Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age. *JAMA Intern Med* 2018;178:632 639.
513. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, Dasgupta K, Norris CM, Pilote L; GENESIS PRAXY Team. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med* 2013;173:1863 1871.
514. Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rucke M, Floel A, Gaissmaier W, Heim C, Schnabel R, Stangl V, Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women—the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med* 2015;13:52.
515. Davis M, Diamond J, Montgomery D, Krishnan S, Eagle K, Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol* 2015;104:648 655.
516. Aggeli C, Polytarchou K, Felekos I, Zisimos K, Venieri E, Verveniotis A, Varvarousis D, Toutouzas K, Tsiamis E, Tousoulis D. Effect of gender on the prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography. *Hellenic J Cardiol* 2017;58:419 424.
517. Morice MC, Mikhail GW, Mauri i Ferre F, Modena MG, Strasser RH, Grinfeld L, Sudhir K, Stuteville M, Papeleu P, Li D, Rutledge D, Windecker S. SPIRIT Women, evaluation of the safety and efficacy of the XIENCE V everolimus-eluting stent system in female patients: referral time for coronary intervention and 2-year clinical outcomes. *EuroIntervention* 2012;8:325 335.
518. Duvernoy CS, Smith DE, Manohar P, Schaefer A, Kline-Rogers E, Share D, McNamara R, Gurm HS, Moscucci M. Gender differences in adverse outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention: an analysis from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) percutaneous coronary intervention registry. *Am Heart J* 2010;159:677 683 e671.
519. Giustino G, Baber U, Salianski O, Sartori S, Stone GW, Leon MB, Aquino M, Stefanini GG, Steg PG, Windecker S, M OD, Wijns W, Serruys PW, Valgimigli M, Morice MC, Camenzind E, Weisz G, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Dangas GD, Cha JY, Galati S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail GW, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Kastrati A, Genereux P, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of new-generation drug-eluting stents in women at high risk for atherothrombosis: from the Women in Innovation and Drug-Eluting Stents collaborative patient-level pooled analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e002995.
520. Filardo G, Hamman BL, Pollock BD, da Graca B, Sass DM, Phan TK, Edgerton J, Prince SL, Ring WS. Excess short-term mortality in women after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Open Heart* 2016;3:e000386.
521. Arif R, Farag M, Gertner V, Szabo G, Weymann A, Veres G, Ruhparwar A, Bekeredjian R, Bruckner T, Karck M, Kallenbach K, Beller CJ. Female gender and differences in outcome after isolated coronary artery bypass graft surgery: does age play a role? *PLoS One* 2016;11:e0145371.
522. Banks E, Canfell K. Invited commentary: hormone therapy risks and benefits—the Women’s Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009;170:24 28.

- 523Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342 353.
- 524Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto R, Ferrans CE, Keller S. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med* 2002;50:25 32.
525. Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M, de Silva R, Schwartz M, Meyten N, Uren NG, Doucet S, Tanguay JF, Lindsay S, Henry TD, White CJ, Edelman ER, Banai S. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372:519 527.
526. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, Boortz-Marx R, Henry T, Lerman A, Ross E, Turner M, Irwin C. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation* 2012;15:550 558; discussion 558 559.
527. Denby C, Groves DG, Eleuteri A, Tsang HK, Leach A, Hammond C, Bridson JD, Fisher M, Elt M, Laflin R, Fisher AC. Temporary sympathectomy in chronic refractory angina: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Pain* 2015;9:142 148.
528. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Jolicoeur EM, Schaer GL, Clare R, Chiswell K, White CJ, Fortuin FD, Kereiakes DJ, Zeiher AM, Sherman W, Hunt AS, Povsic TJ. Autologous CD34 cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J* 2018;39:2208 2216.
529. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I, Rueda JR. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003712.