КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ



Рабочая группа по ведению больных стабильной стенокардией Европейского общества кардиологов

Члены рабочей группы: К. Fox (председатель), М. A. A. Garcia, D. Ardissimo, P. Buszman, P. G. Camici, F. Crea, C. Daly, G. de Backer, P. Hjenmdahl, J. Lopez-Sendon, J. Marco, J. Morais, J. Pepper, U. Sechtem, M. Simoons, K. Thygesen.

Контакты: Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK.

Оригинальный текст был подготовлен Рабочей группой Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной стенокардией и его сокращенный вариант был опубликован в European Heart Journal 2006;27:1341-1381 © 2006 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

Окончание (начало в РФК 2006; 4: 71-93)

Лечение

Цели лечения

Улучшение прогноза путем профилактики инфаркта и смерти

Подходы к профилактике инфаркта миокарда и смерти у больных коронарной болезнью сердца предполагают прежде всего снижение частоты острого тромбоза и дисфункции желудочков. Основное значение для модификации течения атеросклеротического процесса и стабилизации коронарных бляшек, а также снижения активности тромбоцитов, фибринолиза и воспалительных изменений, предрасполагающих к разрыву бляшки и тромботической окклюзии, имеют улучшение образа жизни и фармакотерапия. Они могут задержать прогрессирование или вызвать регресс коронарного атеросклероза. В определенных ситуациях, например, при тяжелом стенозе коронарных артерий, кровоснабжающих большие участки миокарда, добиться улучшения прогноза можно с помощью реваскуляризации путем дилатации суженных артерий или создания обходных путей кровотока.

Уменьшение или устранение симптомов

Модификация образа жизни, лекарственные средства и реваскуляризация помогают свести к минимуму имеющиеся симптомы или полностью ликвидировать стенокардию, хотя не все эти подходы могут оказаться необходимыми конкретному больному.

Общие подходы

Больных и их близких следует информировать о

природе стенокардии, значении этого диагноза и рекомендуемых методах лечения. Пациентам целесообразно избегать нагрузок, вызывающих стенокардию, и принимать нитроглицерин под язык для ее купирования. Больных необходимо предостеречь по поводу возможного развития гипотонии после приема нитроглицерина под язык (при первом его применении целесообразно посидеть) и других возможных нежелательных эффектов, особенно головной боли. Рекомендуется профилактический прием нитратов перед нагрузкой, которая обычно приводит к развитию стенокардии. Если стенокардия сохраняется в покое в течение более 10-20 мин и/или не купируется нитроглицерином, следует обратиться к врачу.

Особое внимание необходимо уделять факторам, которые могли способствовать развитию атеросклероза или влиять на прогноз, таким как низкая физическая активность, курение и особенности питания. Целесообразно выполнять рекомендации третьей рабочей группы Европейских обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [71].

Рекомендуется прекратить курение и соблюдать средиземноморскую диету с увеличением потребления овощей, фруктов, рыбы и куриного мяса. Интенсивность диетотерапии выбирают с учетом уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП и других изменений липидного спектра крови [131]. Больным с избыточной массой тела назначают низкокалорийную диету. Умеренное потребление алкоголя может дать благоприятный эффект [132], однако злоупотребление им вредно. Рыбий жир с большим содеражением омега-3 жирных кислот (n-3 полиненасыщенных жирных кислот) способствует снижению гипертриглицеридемии, а в GISSI-Prevenzioni применение капсул с рыбь-

им жиром (Омакора) привело к снижению риска внезапной смерти у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда [133]. Рыбу целесообразно употреблять по крайней мере один раз в неделю [134,135]. Применение антиоксидантов или других витаминов не рекомендуется.

Пациентам рекомендуется выполнять физические упражнения, так как они приводят к увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению симптомов и оказывают благоприятное влияние на массу тела, уровни липидов, артериальное давление, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. Хотя роль стресса в развитии коронарной болезни сердца остается спорной, тем не менее, психологические факторы могут провоцировать развитие приступов стенокардии. Кроме того, диагноз стенокардии часто является причиной тревоги. Пациента следует по возможности успокоить. Полезными могут оказаться методы релаксации и другие методы контроля стресса.

Артериальная гипертония, диабет и другие заболевания

Необходимо адекватное лечение сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и артериальная гипертония. Следует отметить, что в рекомендациях рабочей группы по сердечно-сосудистой профилактике [71] предлагается снижать АД до более низкого целевого значения (130/85 мм рт. ст.) у больных ИБС (включая пациентов со стенокардией и диагнозом, установленным на основании неинвазивных или инвазивных методов). У больных сахарным диабетом и/или заболеванием почек целевой уровень АД составляет <130/85 мм рт. ст. [102]. Сахарный диабет является мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Больные нуждаются в адекватном контроле гликемии и других факторов риска [102,136,137]. Борьба с различными факторами риска у больных сахарным диабетом позволяет значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых и диабетических осложнений [138]. Недавно было показано, что применение пиоглитазона в сочетании с другими сахароснижающими средствами приводит к снижению частоты смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 16% у больных сахарным диабетом 2 типа, хотя снижения частоты первичной конечной точки, включавшей в себя различные сосудистые осложнения, выявлено не было [139]. Необходимо также устранять анемию или гипертиреоз, если они имеются.

Сексуальная активность

Половой акт может спровоцировать развитие стенокардии, поэтому перед ним можно принять нитроглицерин. Ингибиторы фосфодиэстеразы силденафил, тадафил и варденафил, применяемые для лечения сексуальной дисфункции, можно безопасно назначать мужчинам с коронарной болезнью сердца, однако их не следует использовать в сочетании с пролонгированными нитратами [140].

Фармакологическое лечение стабильной стенокардии

Целью фармакотерапии стабильной стенокардии являются улучшение качества жизни за счет уменьшения тяжести и/или частоты приступов и улучшение прогноза.

Лекарственные средства, улучшающие прогноз Антитромботические средства

Целесообразно применение антитромбоцитарных препарратов, учитывая высокий коэффициент пользы/риска, у больных стабильной коронарной болезнью сердца. В большинстве случаев препаратом выбора является аспирин в низкой дозе. Иногда возможно применение клопидогреля.

Аспирин в низкой дозе

Аспирин остается основой профилактики артериального тромбоза. Он необратимо ингибирует ЦОГ-1 тромбоцитов и образование тромбоксана; полное их подавление отмечается при применении аспирина в дозе ≥75 мг/сут [141]. Оптимальная доза аспирина составляет 75-150 мг/сут, так как его профилактический эффект может снизиться как при уменьшении, так и увеличении этой дозы [142].

В отличие от антитромбоцитарного действия, побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт возрастают при увеличении дозы аспирина [141]. Относительный развития внутричерепного риск кровотечения увеличивается на 30% [143], однако абсолютный риск этого осложнения при антитромбоцитарной терапии аспирином в дозе ≥75 мг/сут составляет менее 1 на 1000 человеко-лет [141,144]. Данных о зависимости риска внутричерепного кровотечения от дозы аспирина в терапевтическом диапазоне нет. У больных с атеросклерозом сосудов, у которых инсульт обычно является ишемическим, аспирин дает четкий благоприятный эффект [141,144]. Таким образом, доза аспирина должна быть минимально эффективной, чтобы обеспечить баланс между терапевтическим действием и желудочно-кишечными побочными эффектами.

Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и НПВП

Ингибиторы ЦОГ-2 вызывают снижение образования простациклина, который оказывает сосудорасширяющее действие и ингибирует агрегацию тромбоци-

тов. Подавление синтеза простациклина может способствовать повышению АД, ускорению атерогенеза и тромбообразованию при разрыве бляшки [145]. Недавно с рынка был изъят высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб (Виокс), так как при изучении его эффективности в профилактике рака в плацебоконтролируемом исследовании было выявлено увеличение риска развития серьезных коронарных осложнений [146]. При мета-анализе других клинических исследованний рофекоксиба также было продемонстрировано увеличение риска фатального и нефатального инфаркта миокарда [147]. Таким образом, имеются указания на то, что некоторые ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск коронарных осложнений у больных с различным сердечно-сосудистым риском. Кроме того, препараты этой группы повышают риск инсульта, сердечной недостаточности и артериальной гипертонии [148]. В связи с этим следует избегать подавления ЦОГ-2 (без одновременного подавления ЦОГ-1 тромбоцитов) у больных стабильной стенокардией.

Неселективные обратимые ингибиторы ЦОГ (НПВП), если их применение у больных стабильной стенокардией необходимо по другим показаниям, следует сочетать с аспирином в низкой дозе, чтобы обеспечить эффективное подавление функции тромбоцитов. В таких случаях целесообразно избегать назначения ибупрофена, так как он блокирует действие аспирина на ЦОГ-1 тромбоцитов (как и, возможно, напроксен). Диклофенак — это относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, который слабо влияет на функцию тромбоцитов [149], однако он не ухудшает эффекты аспирина и может использоваться в комбинации с ним.

Клопидогрель

Клопидогрель и тиклопидин – это тиенопиридины, которые являются неконкурентными блокаторами АДФ-рецепторов и по антитромботической активности сопоставимы с аспирином [141]. Тиклопидин был заменен клопидогрелем, так как первый чаще вызывает нейтропению и тромбоцитопению и другие нежелательные эффекты. Основным исследованием, в котором была продемонстрирована эффективность клопидогреля у больных со стабильной коронарной болезнью сердца, было CAPRIE [150]. В нем были выделены 3 равные по численности группы больных с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе или поражением периферических сосудов. Клопидогрель в дозе 75 мг/сут по эффективности в профилактике сердечно-сосудистых осложнений несколько превосходил аспирин в дозе 325 мг/сут у больных высокого риска (снижение абсолютного риска на 0,51% в год; р=0,043) [150]. При сравнении результатов лечения в 3 подгруппах польза клопидогреля была продемонстрирована только у больных атеросклерозом периферических сосудов [150]. Желудочно-кишечные кровотечения при лечении клопидогрелем развивались лишь незначительно реже, чем при лечении аспирином (1,99 и 2,66% в течение 1,9 лет соответственно), несмотря на относительно высокую дозу последнего [150]. В исследование CAPRIE не включали больных с непереносимостью аспирина, а частота желудочнокишечных кровотечений при применении клопидогреля и плацебо не сравнивалась. Клопидогрель намного дороже аспирина, однако он может быть назначен при плохой переносимости последнего больным с высоким риском развития артериального тромбоза. После коронарного стентирования или при остром коронарном синдроме клопидогрель применяют в комбинации с аспирином в течение определенного срока, однако комбинированная терапия двумя препаратами при стабильной стенокардии не обоснована.

Одной из спорных причин вариабельности ответа на клопидогрель является его взаимодействие с другими препаратами, так как тиенопиридин превращается в активный метаболит под действием СҮРЗА4, однако эта точка зрения не доказана. При ретроспективном анализе результатов лечения клопидогрелем в сочетании со статином их ухудшения выявлено не было, однако в адекватных проспективных исследованиях этот вопрос не изучался.

Антитромбоцитарная терапия у больных с желудочно-кишечной непереносимостью аспирина

Аспирин вызывает дозозависимое повреждение слизистой оболочки желудка, которое сопровождается симптомами и увеличением частоты желудочнокишечных кровотечений. Клопидогрель является альтернативным антитромбоцитарным препаратом, который не оказывает прямого действия на слизистую оболочку желудка и реже вызывает диспептические симптомы, однако риск желудочно-кишечных кровотечений может повыситься при применении любых антитромбоцитарных средств. Выраженность этого эффекта при лечении клопидогрелем неизвестна в связи с отсутствием плацебоконтролируемых исследований. В случае развития эрозий слизистой оболочки при лечении аспирином или негормональными противовоспалительными препаратами (НПВП) могут быть использованы ингибиторы желудочной секреции. Эрадикация Helicobacter pylori также снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом аспирина [151]. Недавно было показано, что присоединение эзомепразола к аспирину (80 мг/сут) более эффективно в профилактике повторных язвенных кровотечений у больных с язвой и сосудистыми заболеваниям, чем перевод их на клопидогрель [152].

Дипиридамол и антикоагулянтны

Дипиридамол не рекомендуется использовать в качестве антитромботического препарата при стабильной стенокардии, учитывая низкую его эффективность [142] и риск нарастания симптомов стенокардии за счет феномена обкрадывания. Антикоагулянты (варфарин и ингибиторы тромбина), которые сочетают с аспирином в определенных ситуациях, например, после инфаркта миокарда, не следует назначать больным стабильной стенокардией при отсутствии специальных показаний, таких как фибрилляция предсердий.

Резистентность к аспирину

Возможные проблемы, связанные с «резистентностью» к аспирину [153,154] и клопидогрелю [155], вызывают большой интерес, однако этот вопрос остается нерешенным, а стандартный метод оценки чувствительности к аспирину отсутствует. В связи с этим необходимы дополнительные исследования, прежде чем рекомендовать какие-либо алгоритмы лечения.

Гиполипидемические препараты

Статины снижают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений в условиях как первичной, так и вторичной профилактики [156]. У больных с атеросклеротическими заболеваниями симвастатин и правастатин [157-159] вызывали снижение риска серьезных сердечно-сосудистых исходов примерно на 30%. При анализе подгрупп была продемонстрирована польза лечения статинами у больных сахарным диабетом, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и пожилых людей (старше 70 лет) [160,161]. У больных сахарным диабетом без проявлений сосудистых заболеваний симвастатин в дозе 40 мг/сут [162] и аторвастатин в дозе 10 мг/сут [163] давали сходный эффект в первичной профилактике основных сердечно-сосудистых исходов. Снижение их частоты было также отмечено в плацебоконтролируемом исследовании ASCOT-LLA [164], в котором изучалась эффективность аторвастатина в первичной профилактике ИБС у больных артериальной гипертонией с уровнем общего холестерина ≤6,5 ммоль/л. Специальные исследования у больных стабильной стенокардией не проводились, однако они составляли значительную часть пациентов, которых включали в перечисленные выше исследования. Например, в исследовании HPS у 41% больных имелся инфаркт миокарда в анамнезе, а у 24% - другие проявления коронарной болезни сердца.

Статины эффективно снижают уровни холестерина [156], однако их благоприятные эффекты в профилактике сердечно-сосудистых осложнений могут объясняться и другими механизмами, в частности, противовоспалительными и антитромботическими свойствами. У больных стабильной стенокардией при-

менение аторвастатина в дозе 40 мг/сут в течение 7 дней перед чрескожным вмешательством на коронарных артериях привело к уменьшению степени поражения миокарда, связанного с процедурой (оценивали на основании биохимических маркеров), по сравнению с плацебо [165]. Защитный эффект аторвастатина в высокой дозе может быть следствием его нелипидных эффектов. Результаты лечения статинами были сходными у больных с различными исходными сывороточными уровнями холестерина, в том числе "нормальными" [161,163]. Таким образом, решение вопроса о лечении статинами зависит не только от уровня холестерина, но и уровня сердечно-сосудистого риска (при нормальных или умеренно повышенных уровнях холестерина). Риск, связанный с увеличением содержания холестерина, возрастает логарифмически, начиная уже с низких уровней [156], что затрудняет оценку роли гиполипидемического и других эффектов статинов.

В современных европейских руководствах рекомендуемый целевой уровень общего холестерина у больных ИБС и пациентов, относящихся к группе высокого риска (вероятность смерти от сердечно-сосудистых осложнений более 5% в течение 10 лет), составляет <4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и холестерина ЛПНП – 2,5 ммоль/л (96 мг/дл). Однако терапия, направленная только на достижение целевых уровней липидов, может не в полной мере использовать благоприятные эффекты статинов.

Целесообразность назначения статинов следует всегда обсуждать у больных стабильной стенокардией, учитывая повышенный сердечно-сосудистый риск и пользу применения препаратов этой группы у пациентов с "нормальными" уровнями липидов [166]. Статины целесообразно назначать в дозах, в которых они снижали заболеваемость и смертность в клинических исследованиях. Если такая доза оказывается недостаточной для снижения уровней общего холестерина и ЛПНП до целевых значений, то она может быть увеличена. Суточная доза симвастатина в указанных выше исследованиях составляла 40 мг, правастатина – 40 мг и аторвастатина – 10 мг. Было показано, что аторвастатин в высокой дозе (80 мг/сут) снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС по сравнению с аторвастатином в дозе 10 мг [167]. Увеличение дозы аторвастатина сопровождалось 6кратным ростом частоты (с 0,2 до 1,2%; p<0,001) повышения активности печеночных ферментов без существенных изменений частоты миалгий. Терапия аторвастатином в больших дозах обоснованна только у пациентов с высоким риском.

Терапия статинами редко сопровождается нежелательными эффектами, хотя возможно поражение скелетных мышц (миалгии, повышение активности КФК

и редко рабдомиолиз). В начале лечения необходимо контролировать активность печеночных ферментов. Желудочно-кишечные нарушения могут ограничить дозы этих препаратов. Если статины в высоких дозах плохо переносятся или не позволяют добиться контроля уровня липидов, то возможно снижение дозы и присоединение ингибитора всасывания холестерина — эзетимиба [166]. Однако эффективность комбинированной терапии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и смерти пока не доказана.

Для контроля тяжелой дислипидемии могут потребоваться другие гиполипидемические препараты, например, фибраты, никотиновая кислота замедленного высвобождения и их комбинации со статинами. Это прежде всего касается больных с низкими уровнями холестерина ЛПВП и высокими уровнями триглицеридов. Торцетрапиб – это новый препарат, который эффективно повышал уровни ЛПВП [169]. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют дать общие рекомендации по достижению целевых уровней ЛПВП или триглицеридов у больных стенокардией. Решение о присоединении к статинам других средств следует принимать индивидуально у больных тяжелой дислипидемией, у которых сохраняется высокий риск на фоне стандартных мероприятий (сердечно-сосудистая смертность более 2% в год).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

Ингибиторы АПФ широко используются для лечения артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. В клинических исследованиях у больных сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда было отмечено снижение частоты повторного инфаркта миокарда и сердечной смертности, что послужило основанием для изучения эффективности иАПФ во вторичной профилактике у пациентов с коронарной болезнью сердца, но без сердечной недостаточности [170,171-174].

В исследованиях НОРЕ и EUROPA относительный риск комбинированной первичной конечной точки снизился примерно на 20%, в то время как в исследовании РЕАСЕ достоверного снижения риска при лечении иАПФ выявлено не было. К сожалению, результаты этих 3 исследований нельзя прямо сравнивать, учитывая разницу конечных точек.

Возможными объяснениями разницы результатов исследований могут быть различия свойств 3 иАПФ и/или использованных доз. В целом в исследовании РЕАСЕ абсолютный риск у обследованных пациентов был ниже, чем в исследованиях НОРЕ и EUROPA. Разница исходного риска и сопутствующей терапии могла внести значительный вклад в выявленную разницу исходов. Относительные эффекты рамиприла и пе-

риндоприла на риск сердечно-сосудистых исходов были сопоставимыми у больных высокого и среднего риска, хотя абсолютное снижение риска было более значительным при высоком его уровне.

Гипотензинвые эффекты рамиприла и периндоприла, вероятно, способствовали снижению риска осложнений в исследованиях HOPE и EUROPA, однако иАПФ, по-видимому, оказывают и дополнительное кардиопротективное действие [172]. Кроме того, убедительно доказана эффективность этих препаратов в лечении сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка [173], а также у больных сахарным диабетом [136]. В связи с этим целесообразно применение иАПФ v больных стенокардией в сочетании с артериальной гипертонией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка или перенесенным инфарктом миокарда. При отсутствии последних следует взвешивать ожидаемую пользу лечения (вероятное снижение абсолютного риска) и затраты/риск побочных эффектов. Целесообразно применять препараты и дозы, эффективность которых были доказаны по этому показанию.

Гормонозаместительная терапия

В эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано значительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне гормонозаместительной терапии после наступления менопаузы. Однако в адекватно спланированных двойных слепых, плацебоконтролируемых исследованиях комбинированная терапия пероральными эстрогенами/прогестинами оказалась неэффективной у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями [174,175], а в рамках первичной профилактики повышала риск развития сердечно-сосудистых болезней, а также рака молочной железы [176]. Применение эстрогенов без прогестинов для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, перенесших гистерэктомию, было неэффективным [177]. В связи с этим широкое применение гормонозаместительных средств не рекомендуется [178], а женщинам, принимающим подобные препараты, целесообразно постепенно отменять их [179].

Бета-блокаторы

После инфаркта миокарда бета-блокаторы снижали риск сердечно-сосудистой смерти или повторного инфаркта миокарда примерно на 30% [180]. При регрессионном мета-анализе эффектов различных бета-блокаторов не было выявлено значительного снижения смертности в острую фазу, однако в отдаленном периоде применение этих препаратов привело к достоверному снижению относительного риска смерти на 24% [181]. Бета-блокаторы, обладающие собственной сим-

патомиметической активностью, дают менее выраженный протективный эффект. Эффективность наиболее широко используемого препарата атенолола в профилактике смерти после инфаркта миокарда убедительно не доказана [181]. На основании экстраполяции результатов применения бета-блокаторов после инфаркта миокарда был сделан вывод об их кардиопротективном действии у больных стабильной коронарной болезнью сердца. Однако это не доказано в плацебоконтролируемом исследовании. Исследования бета-блокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда, проводились ДО использования других средств вторичной профилактики, таких как статины и иАПФ, что позволяет в определенной степени подвергнуть сомнению эффективность бета-блокаторов на фоне современной терапии.

В исследованиях APSIS [7] и TIBET [6] не было выявлено разницы в частоте неблагоприятных исходов у больных стабильной стенокардией, получавших бета-блокаторы или антагонисты кальция (нифедипин или верапамил). В небольшом исследовании (около 300 человеко-лет) у больных с легкой стенокардией или без стенокардии (ASIST) частота комбинированной конечной точки, включавшей необходимость применения антиангинальных препаратов, в группе плацебо была выше, чем в группе атенолола [182]. Это исследование подтвердило антиангинальный эффект бетаблокатора, однако не позволяет судить о его влиянии на прогноз.

Кардиоселективные бета-блокаторы метопролол и бисопролол снижали риск сердечно-сосудистых осложнений у больных застойной сердечной недостаточностью [183,184]. Карведилол, являющийся неселективным бета-блокатором и оказывающий также блокирующее действие на альфа₁-адренорецепторы, также снижал риск смерти и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам у больных сердечной недостаточностью [185]. Таким образом, бета-блокаторы улучшают прогноз у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда или страдающих сердечной недостаточностью. Экстраполируя результаты этих исследований, бета-блокаторы следует считать препаратами первой линии в лечении больных стенокардией при отсутствии противопоказаний.

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция, снижающие частоту сердечных сокращений, могут улучшить прогноз у больных инфарктом миокарда, что было продемонстрировано при изучении верапамила в исследовании DAVIT II и дилтиазема у больных без признаков сердечной недостаточности в исследовании MDPIT [187]. В то же время коротко действующий нифедипин не снижал риск твердых конечных точек у больных с коронарной бо-

лезнью сердца, а в более высоких дозах даже увеличивал риск смерти [188]. В результате сделан вывод о нецелесообразности применения коротко действующих вазодилататоров, таких как дигидропиридиновые антагонисты кальция. При мета-анализе результатов применения нифедипина при стабильной стенокардии была продемонстрирована его безопасность [189].

В недавно опубликованном исследовании ACTION [190] сравнивали длительно действующий нифедипин и плацебо, которые применяли в течение 4,9 лет у 7665 больных стабильной стенокардией. Нифедипин не отличался от плацебо по влиянию на частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, инфаркт миокарда, рефрактерную стенокардию, инсульт и сердечную недостаточность. При лечении нифедипином были отмечены тенденция к увеличению частоты реваскуляризации периферических сосудов (относительный риск 1,25; p=0,073) и снижение необходимости в аортокоронарном шунтировании (относительный риск 0,79; p=0,0021). Авторы сделали вывод о том, что лечение нифедипином является безопасным и снижает потребность во вмешательствах на коронарных артериях [190]. Однако отсутствие благоприятных эффектов нифедипина на частоту твердых конечных точек может не соответствовать требованиям к "сердечно-сосудистой безопасности". В исследовании CAMELOT [191] сравнивали результаты терапии амлодипином, эналаприлом или плацебо у 1991 больного со стабильной коронарной болезнью сердца и нормальным АД. Амлодипин и эналаприл оказывали сопоставимое гипотензивное действие и в сходной степени снижали частоту твердых конечных точек, хотя эти результаты оказались недостоверными.

Таким образом, в настоящее время нет данных, подтверждающих благоприятное влияние антагонистов кальция на прогноз у больных неосложненной стабильной стенокардией, хотя препараты этой группы, снижающие частоту сердечных сокращений, могут быть альтернативой бета-блокаторам (в случае их плохой переносимости) у больных, перенесших инфаркт миокарда и не страдающих сердечной недостаточностью.

Рекомендации по фармакотерапии, улучшающей прогноз у больных стабильной стенокардией

Класс І

- (1) Аспирин 75 мг/сут у всех больных при отсутствии противопоказаний (активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия на аспирин или его непереносимость) (A)
- (2) Статины у всех больных с коронарной болезнью сердца (A)

- (3) Ингибиторы АПФ при наличии дополнительных показаний, таких как артериальная гипертония, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, перенесенный инфаркт миокарда с дисфункцией левого желудочка или сахарный диабет (A)
- (4) Бета-блокаторы внутрь больным с инфарктом миокарда в анамнезе или сердечной недостаточностью (A)

Класс IIa

- (1) Ингибиторы АПФ у всех больных со стенокардией и подтвержденным диагнозом коронарной болезни сердца (B)
- (2) Клопидогрель как альтернатива аспирину у больных стабильной стенокардией, которые не могут принимать последний, например, из-за аллергии (B)
- (3) Статины в высоких дозах при наличии высокого риска (сердечно-сосудистая смертность более 2% в год) у больных с доказанной коронарной болезнью сердца (В)

Класс IIb

(1) Фибраты при низком уровне ЛПВП или высоком содержании триглицеридов у больных сахарным диабетом или метаболическим синдромом (B)

Симптоматическая и противоишемическая терапия

Для уменьшения стенокардии и ишемии миокарда (включая скрытую) могут быть использованы препараты, снижающие потребность миокарда в кислороде и/или увеличивающие кровоснабжение ишемизированного участка мышцы сердца. Основными антиангинальными препаратами являются бета-блокаторы, антагонисты кальция и органические нитраты.

Коротко действующие нитраты

Быстро действующие препараты нитроглицерина эффективно купируют приступы стенокардии и могут быть использованы для "ситуационной профилактики". Антиангинальный и противоишемический эффекты нитратов связаны с венодилатацией и уменьшением диастолического наполнения сердца (снижением внутрисердечного давления), которое способствует улучшению перфузии субэндокарда. Определенное значение могут иметь расширение коронарных артерий или предупреждение коронарноспазма. Толерантность к нитратам (см. ниже) приводит к ухудшению ответа на коротко действующие формы нитроглицерина, поэтому следует избегать ее развития.

Нитроглицерин вызывает дозозависимые побочные реакции, связанные с вазодилатацией (головная боль и приливы). Передозировка может привести к развитию ортостатической гипотонии и рефлекторной

активации деятельности сердца с тахикардией, которая может вызвать парадоксальную стенокардию. Если приступ стенокардии не купируется коротко действующим нитроглицерином, следует подозревать инфаркт миокарда. Больных следует тщательно проинструктировать, как пользоваться коротко действующими формами нитроглицерина. Их потребление является простым и информативным критерием эффективности лечения другими антиангинальными средствами.

Длительно действующие нитраты

Длительно действующие нитраты снижают частоту и тяжесть приступов стенокардии и могут увеличить толерантность к физической нагрузке. При изучении эффективности пролонгированных форм нитратов у больных, перенесших инфаркт миокарда, улучшения прогноза выявлено не было.

Чтобы избежать развития толерантности к нитратам пролонгированного действия, необходимо ежедневно обеспечивать "безнитратный" период путем асимметричной схемы дозирования изосорбида динитрата средней продолжительности действия или применения форм изосорбида мононитрата, обладающих соответствующими фармакокинетическими свойствами. Если больные пользуются трансдермальными формами нитроглицерина, то пластырь следует на время удалять днем или ночью.

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы эффективно уменьшают симптомы стенокардии и ишемию миокарда [40,192-194]. Они снижают потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и сократимости, а также АД. Частота сердечных сокращений в покое и при нагрузке снижается под влиянием большинства бета-блокаторов за исключением препаратов, обладающих собственной симпатомиметической активностью, которые уменьшают только частоту сердечных сокращений при физической нагрузке. Перфузия ишемизированного миокарда может улучшиться за счет увеличения длительности диастолы (т.е. времени перфузии) и "обратного феномена обкрадывания", связанного с увеличением сопротивления сосудов в неишемизированных участках мышцы сердца.

По переносимости бета₁-селективные бета-блокаторы имеют преимущества перед неселективными препаратами, поэтому их применение предпочтительно. Широко используемыми бета-блокаторами, обладающими доказанной антиангинальной активностью, являются метопролол, атенолол и бисопролол. Для обеспечения 24-часового эффекта могут быть использованы бета₁-адреноблокаторы, обладающие длительным периодом полувыведения (бисопролол), или формы, оказывающие пролонгированное действие (метопролол CR). Ате-

нолол (период полувыведения из плазмы 6-9 ч) лучше назначать 2 раза в сутки, хотя увеличение дозы сопровождается увеличением длительности действия. Целевая доза бисопролола, в которой он проявляет полную антиангинальную активность, составляет 10 мг один раз в сутки, метопролола СR — 200 мг один раз в сутки, атенолола — 100 мг один раз в сутки (или по 50 мг 2 раза в сутки). Степень блокады бета-адренорецепторов можно оценить с помощью пробы с физической нагрузкой. Бета-блокаторы являются эффективными антиангинальными средствами, которые увеличивают толерантность к физической нагрузке и уменьшают частоту приступов стенокардии и потребность в коротко действующих нитратах. Однако у больных вазоспастической стенокардией симптомы могут ухудшиться.

К побочным эффектам бета-блокаторов относится похолодание конечностей и брадикардия, связанные с подавлением функции сердца, и нарастание симптомов астмы/ХОБЛ (реже отмечается при применении кардиоселективных бета-блокаторов). Бета-блокаторы могут вызвать утомляемость, хотя в клинических исследованиях их приходилось отменять из-за этого нежелательного эффекта только у 0,4% больных [195]. Депрессия не усиливалась у больных, получавших бета-блокаторы, а частота сексуальной дисфункции составляла всего 5 на 1000 человеко-лет (частота отмены – 2/1000) [196]. Качество жизни, которое лучше всего изучено при лечении больных артериальной гипертонией, не ухудшалось при применении бетаблокаторов [196,197], однако этот аспект не изучался у пациентов со стабильной стенокардией [198].

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция также обладают доказанной антиангинальной активностью [40,191-194]. Это неоднородная группа препаратов, которые расширяют коронарные и другие артерии за счет блокады входа ионов кальция через каналы L-типа. Верапамил и дилтиазем снижают сократимость миокарда, частоту сердечных сокращений и атриовентрикулярное проведение [40,192]. Даже вазоселективные дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин и фелодипин) обладают определенной кардиодепрессивной активностью, которая нивелируется рефлекторной активацией симпатической нервной системы. Последняя сопровождается небольшим увеличением частоты сердечных сокращений, которая со временем уменьшается. Однако признаки гиперактивности симпатической нервной системы могут сохраняться даже спустя месяцы после начала лечения дигидропиридиновыми антагонистами кальция [199].

Длительно действующие антагонисты кальция (амлодипин) и пролонгированные формы коротко действующих препаратов (нифедипина, фелодипина, ве-

рапамила и дилтиазема) являются предпочтительными, так как их применение позволяет уменьшить вариабельность концентраций лекарственных средств в плазме и их действия на сердечно-сосудистую систему [200]. Побочные эффекты зависят от концентрации и в основном обусловлены дилатацией артерий (головная боль, приливы и отеки лодыжек); они более выражены при лечении дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Верапамил может вызвать запоры.

Антиангинальные эффекты антагонистов кальция связаны со снижением работы сердца за счет системной вазодилатации, а также расширения коронарных артерий и профилактики коронароспазма [40,192]. Антагонисты кальция особенно эффективны у больных вазоспастической стенокардией (Принцметала) [40], однако у некоторых больных они могут вызвать нарастание ишемии [201].

В плацебоконтролируемом исследовании САМЕ-LOT [191] лечение амлодипином в течение 2 лет привело к значительному снижению частоты госпитализаций по поводу стенокардии, а также потребности в реваскуляризации миокарда. Эналаприл не оказывал сходного влияния на частоту ишемических конечных точек. В исследовании САРЕ [202] лечение амлодипином в течение 7 нед по сравнению с плацебо вызывало умеренное, но достоверное уменьшение ишемии миокарда, которую оценивали с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ. В течение 10 нед у больных, получавших амлодипин, выявлено более выраженное уменьшение частоты приступов стенокардии (на 70 против 44% в группе плацебо) и потребности в нитроглицерине (на 67 против 22%). Переносимость амлодипина в исследованиях CAMELOT и CAPE была хорошей. В исследовании ACTION лечение нифедипином не привело к снижению частоты первичной конечной точки (смерть, острый инфаркт миокарда, рефрактерная стенокардия, вновь развившаяся сердечная недостаточность, инсульт и реваскуляризация периферических артерий), но сопровождалось уменьшением потребности в аортокоронарном шунтировании (относительный риск 0,79; p=0,002) [190].

Антиангинальные и противоишемические эффекты антагонистов кальция дополняют таковые бета-блокаторов у многих, но не у всех больных. Дигидропиридиновые антагонисты кальция могут использоваться в комбинации с бета-блокаторами, которые подавляют рефлекторную активацию симпатической нервной системы. Антагонисты кальция, снижающие частоту сердечных сокращений, могут вызвать нарушения проводимости у восприимчивых пациентов, получавших бета-блокаторы. Все антагонисты кальция могут спровоцировать развитие сердечной недостаточности у восприимчивых пациентов; попытки применения дигидропиридиновых антагонистов кальция при сердеч-

ной недостаточности (в качестве вазодилататоров) не увенчались успехом. Однако амлодипин может быть использован для лечения стенокардии или артериальной гипертонии у больных с компенсированной сердечной недостаточностю при неэффективности других средств (например, нитратов или бета-блокаторов) [203].

Сравнение бета-блокаторов и антагонистов кальция у больных стенокардией

В исследовании IMAGE [204] сравнивали результаты 6-недельной терапии метопрололом CR в дозе 200 мг один раз в сутки или нифедипином SR в дозе 20 мг 2 раза в сутки у больных стабильной стенокардией (по 140 человек в каждой группе). Как метопролол, так и нифедипин вызывали увеличение длительности физической нагрузки по сравнению с исходной; более выраженным этот эффект был при лечении метопрололом (p<0,05). Ответная реакция на 2 препарата была вариабельной и плохо предсказуемой. В исследовании APSIS терапия верапамилом SR в течение 1 мес по эффективности несколько превосходила терапию метопрололом CR по влиянию на толератность к физической нагрузке [205]. Хотя ишемия при физической нагрузке позволяла предсказать нежелательные сердечно-сосудистые исходы в этом исследовании [205], тем не менее ее уменьшение под влиянием лечения не было независимым предиктором отдаленных исходов.

В исследовании TIBBS [206] были продемонстрированы противоишемические и антиангинальные эффекты как бисопролола, так и нифедипина, однако первый оказался более эффективным. В двойном слепом параллельном исследовании TIBET сравнивали влияние атенолола, нифедипина и их комбинации на ишемию при физической нагрузке. Оба препарата как отдельно, так и в комбинации друг с другом вызывали значительное улучшение толерантности к физической нагрузке и снижение числа эпизодов ишемии миокарда в дневное время по сравнению с плацебо, хотя достоверных различий между группами сравнения по изученным параметрам не выявлено. Лечение нифедипином приходилось прекращать из-за побочных эффектов значительно чаще, чем лечение атенололом или комбинированной терапии [6,207]. При мета-анализе было показано, что бета-блокаторы у больных стабильной стенокардией дают более выраженный антиангинальный эффект, чем антагонисты кальция [208], однако препараты 2 классов оказывали сопоставимое влияние на толерантность к физической нагрузке и ишемию миокарда [40,208].

Таким образом, при отсутствии перенесенного инфаркта миокарда у больных стенокардией делать выбор между бета-блокатором и антагонистом кальция

следует с учетом переносимости, сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии. При прочих равных условиях предпочтение целесообразно отдавать бетаблокаторам.

Сравнение нитратов с бета-блокаторами и антагонистами кальция

Антиангинальная и противоишемическая эффективность длительно действующих нитратов, бета-блокаторов и антагонистов кальция сравнивалась в относительно немногочисленных исследованиях, а возможное влияние нитратов на риск развития сердечно-сосудистых исходов у больных стабильной стенокардией не установлено [208]. По данным мета-анализа, терапия бета-блокаторами ассоциировалась с недостоверным снижением потребности в нитроглицерине по сравнению с таковой при лечении пролонгированными нитратами, в то время как антагонисты кальция вызывали более значительное снижение частоты приступов стенокардии в неделю [208]. Таким образом, длительно действующие нитраты не имеют терапевтических преимуществ перед бета-блокаторами или антагонистами кальция.

Открыватели калиевых каналов

Главный представитель этого класса – никорандил - обладает двойным механизмом действия. Он активирует калиевые каналы и дает нитратоподобные эффекты [209]. Для профилактики стенокардии никорандил обычно назначают в дозе 20 мг 2 раза в сутки. При хроническом применении возможно развитие толерантности, однако перекрестная толерантность с нитратами отсутствует. Полагают, что помимо антиангинальных свойств никорандил обладает кардиопротективной активностью. В плацебоконтролируемом исследовании IONA при лечении никорандилом в сочетании со стандартными средствами было отмечено значительное снижение риска развития основных сердечно-сосудистых исходов у больных стабильной стенокардией [76]. Однако этот результат был в основном связан со снижением частоты "госпитализаций по поводу стенокардии", в то время как снижение риска сердечной смерти или инфаркта миокарда в течение 1,6 лет оказалось недостоверным [76]. В связи с этим польза препарата подвергалась сомнению [210]. Никорандил применяется не во всех странах.

Другие препараты

Ингибиторы синусового узла, такие как ивабрадин, снижают частоту сердечных сокращений как в покое, так и при физической нагрузке, обладают доказанной антиангинальной активностью и могут быть использованы в качестве альтернативы при непереносимости бета-блокаторов [171,211,212].

Препараты метаболического действия уменьшают ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот. Продемонстрирована антиангинальная эффективность как триметазидина [213,214], так и ранолазина [215,216]. Они могут применяться в комбинации с препаратами гемодинамического действия, так как не влияют на частоту сердечных сокращений или АД. Триметазидин используется в клинической практике на протяжении нескольких лет, но не во всех странах. Ранолазин пока не разрешен к применению Европейским агентством по экспертизе лекарств (ЕМЕА). Влияние этих препаратов на прогноз больных стабильной стенокардией не установлено. Молсидомин – это вазодилататор, который по механизму действия сходен с нитратами. В адекватных дозах он является эффективным противоишемическим и антиангинальным препаратом [217]. Молсидомин зарегистрирован не во всех странах.

Рекомендации по фармакотерапии

Антиангинальную терапию следует подбирать и мониторировать индивидуально. Для купирования приступов стенокардии всем больным необходимо рекомендовать пользоваться коротко действующими нитратами. Хотя в клинических исследованиях препараты различных классов оказывали аддитивное антиангинальное действие, однако это может оказаться не так у конкретного больного. Более интенсивная антиангинальная терапия также может привести к проблемам. Было показано, что применение 3 антиангинальных препаратов может оказаться менее эффективным, чем лечение препаратами 2 классов [218,219]. Перед назначением второго препарата следует увеличить дозу первого до оптимального уровня, а перед комбинированной терапией тремя препаратами необходимо испытать различные комбинации 2 антиангинальных средств. Низкая приверженность к лечению является одним из факторов, которые следует учитывать при отсутствии достаточного эффекта.

На схеме 2 изображен рекомендуемый алгоритм антиангинальной терапии у больных, которым показана фармакотерапия с учетом результатов клинического обследования и стратификации риска.

Рекомендации по антиангинальной и/или противоишемической терапии у больных стабильной стенокардией

Класс І

(1) Короткодействующий нитроглицерин для купирования стенокардии и ситуационной профилактики (пациенты должны получить адекватные инструкции по применению нитроглицерина) (В).

- (2) Оценить эффективность бета₁-блокатора и титровать его дозу до полной; оценить целесообразность применения длительно действующего препарата (A).
- (3) При плохой переносимости или низкой эффективности бета-блокатора назначить монотерапию антагонистом кальция (A), длительно действующим нитратом (C) или никорандилом (C).
- (4) Если монотерапия бета-блокатором недостаточно эффективна, добавить дигидропиридиновый антагонист кальция (В).

Класс IIa

- (1) При плохой переносимости бета-блокатора назначить ингибитор синусового узла (В).
- (2) Если монотерапия антагонистом кальция или комбинированная терапия антагонистом кальция и бета-блокатором оказывается неэффективной, заменить антагонист кальция на пролонгированный нитрат или никорандил. Избегать развития толерантности к нитратам (C).

Kacc IIb

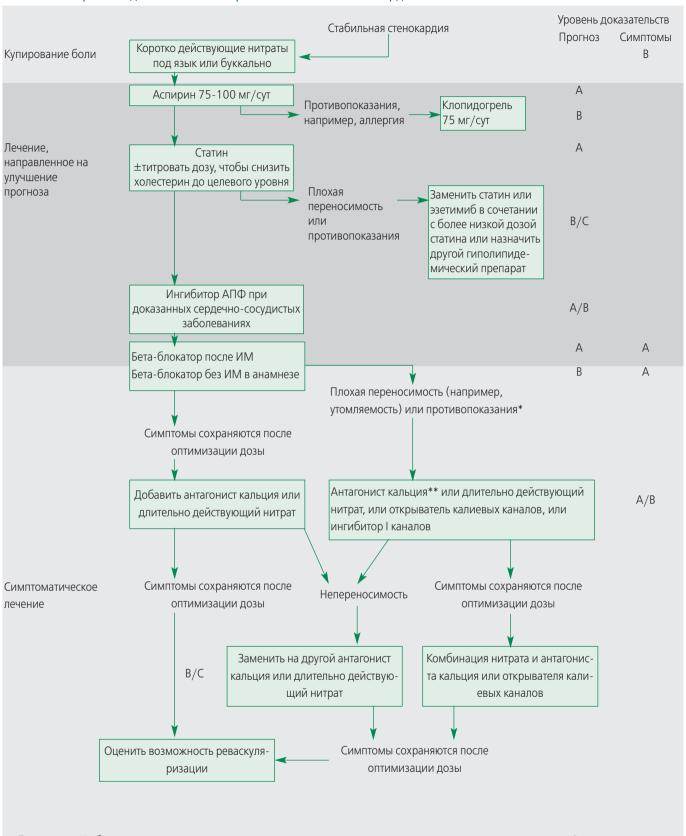
(1) Препараты метаболического действия могут быть использованы в дополнение к стандартным средствам или в качестве альтернативы при плохой переносимости (В).

Комбинированную терапию тремя препаратами следует назначать только при недостаточной эффективности двух антиангинальных средств. При этом рекомендуется тщательно оценивать эффекты дополнительных препаратов. Если лечение двумя препаратами не позволяет добиться уменьшения симптомов, то целесообразно оценить возможность реваскуляризации. Она также оправдана, если пациенты отдают предпочтение активному вмешательству перед фармакотерапией. Больных следует информировать о необходимости приема препаратов, улучшающих прогноз, независимо от того, выполнена реваскуляризация или нет. Несмотря на существование различных методов лечения, ведение больных с рефрактерной стенокардией остается сложной задачей (см. ниже).

Особые ситуации: синдром X и вазоспастическая стенокардия

Лечение синдрома X. Лечение является симптоматическим [220]. Нитраты эффективны примерно у половины больных, поэтому терапию целесообразно начинать с препаратов этой группы. Если симптомы сохраняются, то можно добавить антагонисты кальция или бета-блокаторы. Хотя блокада альфа-адренорецепторов вызывает увеличение резерва вазодилатации у больных с синдромом X, альфа-адреноблокаторы оказались

Схема 2. Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии



Примечания. Необходимо выделять пациентов высокого риска, которым показана реваскуляризация для улучшения прогноза. *Относительные противопоказания к назначению бета-блокаторов включают в себя астму, клинические проявления поражения периферических артерий и атриовентрикулярную блокаду 1 степени. **Следует избегать применения коротко действующих дигидропиридиновых антагонистов кальция, если больной не получает бета-блокатор. Улучшение прогноза предполагает снижение сердечно-сосудистой смертности или частоты сердечно-сосудистой смерти/ИМ. Улучшение симптомов включает в себя уменьшение потребности в реваскуляризации и частоты госпитализаций по поводу боли в груди.

неэффективными у таких пациентов [221,222]. Имеются сообщения о том, что у некоторых больных эффективны другие препараты (никорандил и триметазидин).

Ингибиторы АПФ и статины помогают уменьшить эндотелиальную дисфункцию и должны активно применяться у больных с синдромом X в рамках стратегии борьбы с факторами риска. Имеются также данные о том, что иАПФ и статины у таких больных уменьшают симптомы ишемии при физической нагрузке.

Чтобы добиться стойкого терапевтического эффекта у больных с синдромом X, необходим комплексный подход [223], предполагающий анальгезию с применением имипрамина или аминофиллина, психотерапию, методы электростимуляции и физические тренировки. В некоторых исследованиях трансдермальная гормонозаместительная терапия у женщин в постменопаузе улучшала эндотелиальную функцию и уменьшала симптомы [224,225], однако в свете результатов последних исследований, в которых были продемонстрированы нежелательные сердечно-сосудистые эффекты гормонозаместительной терапии, необходимо соблюдать осторожность при назначении подобных средств.

Рекомендации по антиангинальной фармакотерапии у больных с синдромом X Класс I

- (1) Лечение нитратами, бета-блокаторами и антагонистами кальция по отдельности или в комбинации друг с другом (В).
- (2) Статины у больных с гиперлипидемией (В).
- (3) Ингибиторы АПФ у больных артериальной гипертонией (С).

Класс IIa

(1) Лечение в сочетании с другими антиангинальными средствами, включая никорандил и препараты метаболического действия (С).

Класс IIb

- (1) Аминофиллин при сохранении боли, несмотря на выполнение рекомендаций I класса (C).
- (2) Имипрамин при сохранении боли, несмотря на выполнение рекомендаций I класса (C).

Лечение вазоспастической стенокардии. Ключевое значение имеет устранение факторов, способствующих развитию стенокардии, таких как курение [236]. Главными компонентами терапии являются нитраты и антагонисты кальция. Хотя нитраты купируют вазоспазм, они менее эффективны в профилактике приступов стенокардии покоя [129]. Антагонисты кальция более эффективно устраняют симптомы коронароспазма. Их целесообразно применять в высоких дозах (до 480 мг/сут верапамила, до 260 мг/сут дилтиазе-

ма, до 120 мг/сут нифедипина). Однако антагонисты кальция позволяют добиться полной ликвидации симптомов только у 38% больных [129]. У большинства больных комбинированная терапия пролонгированными нитратами и антагонистами кальция в высоких дозах приводит к уменьшению симптомов. Роль альфа-блокаторов в лечении вазоспастической стенокардии остается спорной, хотя иногда отмечали их терапевтический эффект [227]. Никорандил, являющийся активатором калиевых каналов, также может оказаться полезным у части больных рефрактерной вазоспастической стенокардией [228].

Примерно у половины больных в течение по крайней мере 1 года после начала лечения развивается ремиссия вазоспастической стенокардии [229]. В течение 6-12 мес после прекращения приступов стенокардии можно постепенно снизить дозы антиангинальных препаратов и отменить их. Если вазоспазм сочетается с выраженным стенозирующим коронарным атеросклерозом, следует выполнять рекомендации по вторичной профилактике.

Рекомендации по фармакотерапии вазоспастической стенокардии

Класс І

(1) Лечение антагонистами кальция и, если необходимо, нитратами у больных с нормальными коронарными ангиограммами или нестенозирующим поражением коронарных артерий (B)

Реваскуляризация миокарда

Существуют 2 основных метода реваскуляризации миокарда у больных стабильной стенокардией, обусловленной коронарным атеросклерозом: аортокоронарное шунтирование (АКШ) и чрескожное вмешательство на коронарных артериях. В настоящее время они быстро совершенствуются, в частности, были предложены малоинвазивные операции, не требующие искусственного кровообращения, и стенты с лекарственным покрытием. Реваскуляризация, как и фармакотерапия, преследует 2 цели: улучшение прогноза/профилактика инфаркта миокарда и уменьшение или полная ликвидация симптомов. Основными факторами, которые определяют выбор метода лечения, являются индивидуальный сердечно-сосудистый риск и выраженность симптомов.

Аортокоронарное шунтирование

Выделяют два показания к проведению АКШ: улучшение прогноза и уменьшение симптомов. Улучшение прогноза после АКШ характеризуется, в основном, снижением сердечной смертности, в то время как возможность снижения риска развития инфаркта миокарда убедительно не доказана [230,231]. По влиянию на

прогноз АКШ не выявила преимуществ перед фармакотерапией у пациентов группы низкого риска (ежегодная смертность менее 1%) [231]. По данным мета-анализа, АКШ улучшало прогноз только в группах среднего и высокого риска, однако в группе среднего риска 5-летняя смертность на фоне медикаментозной терапии составляла 13,9%, а ежегодная смертность — 2,8%, что по современным стандартам является высоким. Результаты регистра Duke подтвердили, что хирургическое вмешательство приводит к улучшению прогноза по сравнению с фармакотерапией только в группах высокого риска [232]. При анализе исследований были установлены анатомические изменения коронарных артерий, при которых АКШ способно улучшить прогноз [104,231]. Они включают в себя следующие:

- (1) значительный стеноз главного ствола левой коронарной артерии;
- (2) значительный проксимальный стеноз 3 основных коронарных артерий;
- (3) значительный стеноз 2 основных коронарных артерий, включая выраженный стеноз проксимальной части левой передней нисходящей коронарной артерии.

Критерием значимого стеноза в этих исследованиях было сужение основных коронарных артерий ≥70% и главного ствола левой коронарной артерии - ≥50%. Наличие нарушенной функции левого желудочка увеличивает преимущества хирургического вмешательства перед фармакотерапией во всех указанных случаях. Эта информация была получена в 2 основных рандомизированных исследованиях — European Coronary Artery и North American CASS [103,231].

Убедительно доказано, что хирургическое вмешательство уменьшает симптомы и ишемию миокарда и улучшает качество жизни больных стабильной стенокардией. Эти эффекты проявляются значительно чаще, чем улучшение прогноза [230]. Однако несмотря на улучшение результатов оперативного лечения, необходимо учитывать возможность послеоперационных осложнений, включая смерть. В связи с этим следует тщательно взвешивать риск и пользу оперативного вмешательства у пациентов группы низкого риска, у которых его целью является только уменьшение симптомов.

Периоперационная летальность при АКШ составляет в среднем 1-4% [9,234-237]. Разработаны хорошо изученные модели стратификации риска у конкретных больных [238]. За последние 20 лет стандартом стало шунтирование левой передней нисходящей артерии с помощью левой внутренней грудной артерии и использование подкожной вены для шунтирования других артерий. Остается проблемой возобновление симптомов, связанное со стенозом венозных шунтов. В крупных исследованиях показано, что использование

левой внутренней грудной артерии для АКШ улучшает выживаемость и снижает частоту позднего инфаркта миокарда, рецидивирующей стенокардии и необходимость в повторных вмешательствах на коронарных артериях [239]. Для шунтирования использовали и другие артерии, в том числе лучевую и правую желудочную. Максимальный опыт накоплен с лучевой артерией. В этом случае частота сохранения проходимости артерии превышает 90% в течение 3 лет.

Чаще всего АКШ проводят в условиях искусственного кровообращения. Однако малоинвазивные вмешательства без искусственного кровообращения могут привести к снижению периоперационной летальности и риска осложнений. В настоящее время завершены рандомизированнные исследования, которые продемонстрировали отсутствие разницы исходов малоинвазивных вмешательств и стандартных операций в течение первых 1-3 лет [240,241]. Недавно Khan и соавт. [242] в рандомизированном исследовании с ангиографическим контролем через 3-6 мес выявили значительное снижение частоты сохранения проходимости шунта после малоинвазивных операций (90 против 98%). Эти исследования свидетельствуют о том, что подобные операции не являются панацеей. Их целесообразно выполнять у больных, страдающих серьезными сопутствующими заболеваниями.

Чрескожные вмешательства на коронарных артериях

Хотя первоначально чрескожную транслюминальную ангиопластику использовали для восстановления проходимости одного сосуда, в последующем роль этого метода значительно расширилась за счет накопления опыта, совершенствования оборудования (прежде всего появления стентов) и адъювантной терапии. У больных со стабильной стенокардией и подходящей анатомией коронарных артерий применение стентов и адъювантных средств позволяет опытному врачу провести дилатацию одного или нескольких сосудов с высокой вероятностью восстановления их проходимости и приемлемым риском [243]. Риск смерти после обычной ангиопластики составляет около 0,3-1%, хотя он может варьироваться в широких пределах. Чрескожное вмешательство на коронарных артериях с целью уменьшения симптомов стенокардии может быть альтернативой АКШ практически у всех больных. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по сравнению с медикаментозной терапией дилатация коронарных артерий не приводит к значительному улучшению прогноза у больных стабильной стенокардией [244].

Результаты клинических исследований показали, что чрескожные вмешательства на коронарных артериях более эффективно предупреждают различные со-

бытия, которые ухудшают качество жизни больных (стенокардия, одышка, повторные госпитализации или ограничение толерантности к физической нагрузке). В исследовании АСМЕ [245] чрескожные вмешательства имели преимущества перед медикаментозной терапией по влиянию на симптомы и переносимость физической нагрузки. Смертность и частота инфаркта миокарда были сопоставимыми в 2 группах. Однако у больных с поражением 2 сосудов не было отмечено улучшения контроля симптомов по сравнению с фармакотерапией (сходное улучшение толерантности к физической нагрузке и качества жизни и сопоставимая частота отсутствия стенокардии в течение 6 мес после начала наблюдения), которое наблюдалось у больных с поражением одной коронарной артерии [246]. Это небольшое исследование (n=328) позволяет предположить, что чрескожное вмешательство на коронарных артериях менее эффективно контролирует симптомы у больных со стенозирующим атеросклерозом 2 артерий и стабильной стенокардией по сравннению с пациентами, у которых поражена одна коронарная артерия.

Исследование RITA-2 [247] показало, что чрескожные вмешательства на коронарных артериях более эффективно контролируют симптомы и улучшают толерантность к физической нагрузке, чем медикаментозное лечение, однако сопровождаются более высокой частотой развития комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть и инфаркт миокарда. В этом исследовании были рандомизированы 1018 больных стабильной стенокардией (у 62% отмечалось поражение нескольких сосудов, у 34% - стеноз проксимального сегмента левой передней нисходящей коронарной артерии), которым проводили чрескожное вмешательство на коронарных артериях или медикаментозную терапию. Длительность наблюдения составляла в среднем 2,7 года. Если фармакотерапия оказывалась недостаточно эффективной, то больным разрешалось выполнить реваскуляризацию миокарда. В исследовании AVERT [248] был рандомизирован 341 больной со стабильной коронарной болезнью сердца, нормальной функцией левого желудочка и стенокардией I-II функционального класса. Им выполняли чрескожное вмешательство на коронарных артериях или проводили лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Через 18 мес частота ишемических осложнений у больных, получавших фармакотерапию и перенесших дилатацию коронарных артерий, составила 13 и 21% соответственно (р=0,048). Вмешательства на коронарных сосудах оказывали более выраженный антиангинальный эффект. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных стабильной коронарной болезнью сердца, относящихся к группе низкого риска, гиполипидемическая терапия не уступает чрескожным вмешательствам на коронарных артериях в профилактике ишемических исходов. Однако последние дают более выраженный антиангинальный эффект.

Стентирование сосудов и использование стентов с лекарственным покрытием. При мета-анализе 29 исследований у 9918 больных не было выявлено различий в смертности или частоте инфаркта миокарда после стентирования коронарных артерий и стандартной баллонной ангиопластики. Однако стентирование приводит к снижению частоты рестеноза и необходимости в повторных вмешательствах на коронарных артериях [249], что позднее было подтверждено при повторном мета-анализе [250]. Однако рестеноз стента ограничивает эффективность вмешательств на коронарных артериях у больных стабильной коронарной болезнью сердца (реваскуляризацию целевого сосуда приходится проводить повторно у 5-25% больных).

Стенты с лекарственным покрытием оказались в центре внимания после исследования RAVEL [251]. В проспективных рандомизированных исследованиях положительные результаты были получены при изучении 3 препаратов (паклитакселя, сиролимуса и его производного эверолимуса). До настоящего времени в рандомизированные исследования включали только больных с поражением одной коронарной артерии и стабильной или нестабильной стенокардией. Стенты с лекарственным покрытием значительно улучшали результаты лечения и снижали риск рестеноза и неблагоприятных исходов, включая необходимость в повторной реваскуляризации целевой артерии. Частота основных сердечно-сосудистых исходов в течение 9 мес после вмешательств с использованием стентов с лекарственным покрытием и обычных металлических стентов составляла 7,1-10,3 и 13,3-18,9% соответственно. Дополнительные рекомендации по применению стентов с лекарственным покрытием содержатся в руководстве Европейского общества кардиологов по чрескожным вмешательствам на коронарных артериях.

Реваскуляризация или медикаментозная терапия

Помимо исследований, в которых сравнивали результаты чрескожных вмешательств на коронарных артериях или АКШ и медикаментозной терапии, в нескольких "гибридных" исследованиях были сопоставлены эффекты реваскуляризации (чрескожное вмешательство или АКШ) и фармакотерапии. Исследование Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [253] позволило получить дополнительную информацию о результатах сравнения медикаментозной терапии и реваскуляризации путем чрескожного вмешательства или АКШ у больных с подтвержденным диагнозом

коронарной болезни сердца и бессимптомной ишемией миокарда, выявленной с помощью стресс-тестов или амбулаторного мониторирования ЭКГ. В этом небольшом исследовании (n=558) рандомизировали пациентов с минимальными симптомами, у которых имелись признаки ишемии при пробе с физической нагрузкой и было возможно выполнение чрескожного вмешательства на коронарных артериях или АКШ. Им проводили фармакотерапию, добиваясь уменьшения стенокардии или стенокардии/ишемии миокарда, или реваскуляризацию миокарда путем чрескожного вмешательства на коронарной артерии, или АКШ. В течение 2 лет смерть или инфаркт миокарда зарегистрировали у 4.7% больных, перенесших оперативное вмешательство, 8,8% пациентов, у которых эффективность терапии оценивали на основании динамики ишемии миокарда и у 12,1% больных, у которых целью терапии служило уменьшение стенокардии (p<0,01 по сравнению с группами больных, получавших фармакотерапию). Результаты АСІР свидетельствуют о том, что в группе пациентов более высокого риска, у которых отсутствуют симптомы, но определяются признаки ишемии миокарда и значительного коронарного атероскклероза, реваскуляризация миокарда может иметь преимущества перед медикаментозной терапией.

В швейцарском исследовании (ТІМЕ) [254] рандомизировали пожилых больных (средний возраст 80 лет) с тяжелой стенокардией, которым проводили инвазивное лечение или продолжали фармакотерапию. Среди больных, рандомизированных в первую группу, у 52% было выполненено чрескожное вмешательство на коронарных артериях, а у 21% – АКШ. Инвазивное лечение сопровождалось более выраженным симптоматическим эффектом через 6 мес, однако разница не сохранялась через 1 год, частично за счет выполнения реваскуляризации у 48% больных, у которых планировалось консервативное лечение. Частота смерти и инфаркта миокарда достоверно не отличалась между двумя группами. В исследовании MASS [255] рандомизировали больных со стабильной стенокардией и изолированным поражением левой нисходящей коронарной артерии. Им проводили консервативное лечение, чрескожное вмешательство на коронарных арте-(включая стентирование) хкид Комбинированная конечная точка включала в себя сердечную смерть, инфаркт миокарда или рефрактерную стенокардию, требующую повторной реваскуляризации. В течение 3 лет частота ее составила 24% у больных, перенесших чрескожное вмешательство, 17% у пациентов, получавших медикаментозную терапию, и 3% у больных, которым было выполнено АКШ. Выживаемость достоверно не отличалась между тремя группами. Частота смерти или инфаркта миокарда составила 2, 1,4 и 1% в 3 группах соответственно.

Чрескожное вмешательство на коронарных артериях или АКШ

В большом числе исследований сравнивали чрескожные вмешательства на коронарных артериях и АКШ как до, так и после появления стентов [236, 256, 257], в том числе у пациентов с поражением одного или нескольких сосудов. При мета-анализе исследований, выполненных до 1995 г. [258], когда стентирование проводилось редко, не было выявлено достоверной разницы частоты смерти или смерти/инфаркта миокарда между двумя стратегиями лечения. Госпитальная летальность составила 1.3 и 1% у больных, перенесших АКШ и чрескожное вмешательство на коронарных артериях. Необходимость в повторной реваскуляризации была значительно выше после чрескожных вмешательств. Хотя вероятность появления стенокардии через 1 год после АКШ была значительно ниже, чем после дилатации коронарной артерии, через 3 года разница между двумя группами утрачивала статистическую значимость. Результаты исследования BARI (самого крупного рандомизированного исследования, в котором сравнивали результаты чрескожного вмешательства на коронарных артериях и АКШ; оно не было включено в мета-анализ) подтверждали данные мета-анализа, хотя АКШ имело преимущество по влиянию на выживаемость в подгруппе больных сахарным диабетом [259].

В более поздних исследованиях, таких как ARTS [260] и SOS [256], чрескожные вмешательства на коронарных артериях предполагали применение стентов. В исследовании ARTS 1 [260] сравнивали эффективность полной реваскуляризации со стентированием нескольких артерий и АКШ у больных с поражением несольких сосудов. Однако в это исследование включали не только больных стабильной стенокардией (их доля составляла 57 и 60% соответственно). У 37 и 35% больных в 2 группах имелась нестабильная стенокардия, а у 6 и 5% - скрытая ишемия миокарда. Через 1 год частота смерти, инсульта и инфаркта миокарда была сопоставимой в обеих группах. Однако после стентирования чаще требовалось повторная реваскуляризация.

При мета-анализе исследований с использованием стентов [234] было продемонстрировано преимущество АКШ перед ангиопластикой с точки зрения влияния на смертность. Разница определялась через 5 лет и сохранялась через 8 лет у больных с многососудистым поражением. Кроме того, после оперативного лечения реже возникала стенокардия и требовалась повторная реваскуляризация. Результаты вмешательств на коронарных артериях, предполагавших и не предполагавших установку стентов, были неоднородными. Смерт-

ность после ангиопластики без стентирования была несколько выше, чем после АКШ, в то время как после стентирования сходных различий в смертности не выявили. При мета-анализе 4 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали результаты стентирования и АКШ (n=3051), через 1 год не было выявлено достоверных различий в частоте первичной конечной точки, включавшей в себя смерть, инфаркт миокарда или инсульт. Однако результаты 3-летнего нью-йоркского регистра (более 60 000 больных) свидетельствовали о том, что у больных со стенозом 2 и более коронарных артерий скорректированная выживаемость после АКШ была выше, чем после стентирования.

Таким образом, результаты исследований показали, что за исключением пациентов высокого риска, у которых АКШ улучшает прогноз, в остальных случаях обе стратегии инвазивного лечения являются эффективными методами симптоматической терапии. Реваскуляризация миокарда может быть рекомендована больным с подходящей анатомией коронарных артерий, которые не отвечают на медикаментозную терапию. Решение о реваскуляризации может быть также принято индивидуально независимо от возраста, если пациент стремится сохранить физическую активность (способность регулярно выполнять физические нагрузки).

У больных, не страдающих сахарным диабетом, у которых определяется поражение 1 или 2 коронарных артерий, но отсутствует выраженный стеноз проксимальной части передней нисходящей артерии, обычно предпочитают проводить чрескожное вмешательство. Доводами являются меньшая инвазивность, низкий риск, связанный с вмешательством, и отсутствие преимуществ АКШ у пациентов, относящихся к группе низкого риска. При планировании стратегии лечения необходимо тщательно оценивать индивидуальные обстоятельства и желания больного.

При отсутствии симптомов единственным показанием к чрескожному вмешательству на коронарных артериях является снижение риска развития ишемических осложнений в будущем. Однако благоприятное влияние реваскуляризации миокарда (чрескожного вмешательства или АКШ) на летальность объективно доказано только у больных с распространенной ишемией миокарда (ACIP) [253]. При наличии легкой стенокардии чрескожное вмешательство оправдано только в группе более высокого риска при выраженном коронарном атеросклерозе, если велика вероятность успеха и имеется низкий риск осложнений и смерти.

Особые ситуации

Специального обсуждения при выборе метода реваскуляризаци заслуживают больные с выраженным

снижением функции левого желудочка и/или высоким риском послеоперационных осложнений, пациенты с поражением главного ствола левой коронарной артерии, больные сахарным диабетом и многососудистым коронарным атеросклерозом и пациенты, уже перенесшие АКШ.

Если риск оперативного лечения очень высокий, больным может быть выполнено чрескожное вмешательство на коронарных артериях, особенно при наличии жизнеспособного миокарда, выявленного при перфузии целевой артерии(й). Этот вопрос в настоящее время изучается в 2 крупных рандомизированных исследованиях – STICH [261] и HEART UK [262].

Хотя у больных со стенозом главного ствола левой коронарной артерии осуществимо чрескожное вмешательство (результаты регистров продемонстрировали хорошие результаты пластики с использованием стентов с лекарственным покрытием и обычных стентов) [263], тем не менее методом выбора до завершения проспективных исследований остается АКШ.

При анализе подгрупп в рандомизированных исследованиях было продемонстрировано снижение смертности после АКШ по сравнению с чрескожными вмешательствами у больных сахарным диабетом с многососудистым стенозирующим атеросклерозом [264,265]. Самым крупным из этих исследований было BARI. Только в нем различия в смертности между группами в выборке больных сахарным диабетом достигли статистической значимости [259,266]. Ограниченность этих исследований заключается в том, что они проводились до начала широкого использования стентов с лекарственным покрытием и адъювантной антитромбоцитарной терапии. В настоящее время продолжаются 2 крупных исследования, в которых изучается этот важный вопрос – BARI 2 Diabetes (BARI 2D) и FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus). Не следует широко использовать чрескожные вмешательства на коронарных артериях у больных сахарным диабетом и распространенным коронарным атеросклерозом, пока не будут завершены дополнительные исследования.

Возможные подходы к лечению больных, перенесших АКШ, в рандомизированных контролируемых исследованиях не сравнивались. Повторная операция может быть выполнена при возобновлении симптомов, если позволяет анатомия коронарных артерий. Однако риск, связанный с повторным АКШ, в 3 раза выше, чем после первичной операции, а у пациентов с функционирующим шунтом из внутренней грудной артерии существует дополнительная угроза его повреждения во время операции.

С другой стороны, чрескожное вмешательство может быть выполнено после перенесенного АКШ. При этом можно провести дилатацию венозного или арте-

риального шунта или суженных артерий. Соответственно, этот метод является полезной альтернативой повторному АКШ.

Показания к реваскуляризации

В целом больные, у которых имеются показания к коронарной ангиографии, демонстрирующей наличие тяжелого стенозирующего коронарного атеросклероза, являются кандидатами на реваскуляризацию миокарда. Дополнительными показаниями являются следующие:

- (1) медикаментозная терапия не обеспечивает удовлетворительный контроль симптомов;
- (2) неинвазивные методы демонстрируют наличие распространенной зоны ишемии;
- (3) велика вероятность успеха и приемлем риск послеоперационных осложнений и смерти;
- (4) больной предпочитает инвазивное лечение и имеет полную информацию о риске, связанном с вмешательством.

Адекватность ответа на лечение следует оценивать индивидуально. Для некоторых пациентов приемлемы симптомы І функционального класса (стенокардия, возникающая только при большой физической нагрузке и отсутствующая при обычной физической активности), в то время как другие стремятся к полной ликвидации симптомов. Приемлемость риска осложнений и смерти также целесообразно оценивать индивидуально. В идеале инвазивное лечение не следует рекомендовать больным, у которых риск периоперационной смерти превышает расчетную ежегодную смертность. Исключением могут быть ситуации, когда имеются доказательства возможности значительного улучшения прогноза в отдаленном периоде, или симптомы оказывают существенное влияние на качество жизни, несмотря на адекватную медикаментозную терапию.

Выбор метода реваскуляризации основывается на следующих факторах.

- (1) Риск развития осложнений и смерти после вмешательства.
- (2) Вероятность успеха, включая техническую возможность выполнения ангиопластики или АКШ.
- (3) Риск рестеноза или окклюзии шунта.
- (4) Полнота реваскуляризации. При обсуждении возможности чрескожного вмешательства у больных с многососудистым поражением насколько высока вероятность того, что оно обеспечит полную реваскуляризацию или по крайней мере не будет уступать по этому критерию АКШ?
- (5) Наличие сахарного диабета.
- (6) Опыт лечебного учреждения.
- (7) Желание больного.

Противопоказания к реваскуляризации миокарда

- (1) Больные со стенозом одной или 2 коронарных артерий без выраженного сужения передней нисходящей артерии, у которых имеются легкие симптомы или отсутствуют симптомы и не проводилась адекватная медикаментозная терапия; в таких случаях инвазивное вмешательство нецелесообразно также при отсутствии признаков ишемии миокарда при неинвазивных тестах или наличии ограниченных участков ишемии/жизнеспособного миокарда.
- (2) Пограничный стеноз (50-70%) коронарных артерий (помимо главного ствола левой коронарной артерии) и отсутствие признаков ишемии миокарда при неинвазивном исследовании.
- (3) Незначимый стеноз коронарных артерий (менее 50%).
- (4) Высокий риск осложнений или смерти (возможная летальность более 10-15%) за исключением тех случаев, когда он нивелируется ожидаемым значительным улучшением выживаемости или качества жизни.

Постоянный прогресс в области чрескожных вмешательств на коронарных артериях и АКШ, а также медикаментозной терапии и вторичной профилактики стабильной стенокардии определяет необходимость проведения крупных исследований с целью сравнения различных стратегий лечения в определенных группах больных. Многие вопросы по поводу ведения больных стабильной стенокардией остаются без окончательного ответа, а совершенствование новых подходов к лечению ставит новые вопросы и определяет необходимость в постоянном пересмотре существующих рекомендаций и в анализе научной литературы.

Рекомендации по реваскуляризации миокарда с целью улучшения прогноза у больных стабильной стенокардией

Класс І

- (1) АКШ при выраженном стенозе главного ствола левой коронарной артерии или значительном сужении проксимального сегмента левой нисходящей и огибающей коронарных артерий (A).
- (2) АКШ при выраженном проксимальном стенозе 3 основных коронарных артерий, особенно у больных со сниженной функцией левого желудочка или быстро возникающей или распространенной обратимой ишемией миокарда при функциональных пробах (A).
- (3) АКШ при стенозе одной или 2 коронарных артерий в сочетании с выраженным сужением проксимальной части левой передней нисходящей артерии и обратимой ишемией миокарда при неинвазивном

- исследовании (А).
- (4) АКШ при выраженном стенозе коронарных артерий в сочетании с нарушением функции левого желудочка и наличием жизнеспособного миокарда по данным неинвазивных тестов (В).

Класс IIa

- (1) АКШ при стенозе одной или 2 коронарных артерий без выраженного сужения левой передней нисходящей артерии у больных, перенесших внезапную смерть или стойкую желудочковую тахикардию (В).
- (2) АКШ при выраженном стенозе 3 коронарных артерий у больных сахарным диабетом, у которых определяются признаки обратимой ишемии миокарда при функциональных пробах (С).
- (3) Чрескожное вмешательство или АКШ у больных с признаками обратимой ишемии миокарда, выявленной с помощью функциональных проб, или частыми эпизодами ишемии при повседневной активности (C).

Рекомендации по реваскуляризации миокарда с целью уменьшения симптомов у больных стабильной стенокардией

Класс І

- (1) АКШ при многососудистом поражении (если технически возможно) у больных с умеренно выраженными или выраженными симптомами, которые не удается контролировать с помощью медикаментозной терапии, если риск операции не перевешивает ее возможную пользу (A).
- (2) Чрескожное вмешательство при стенозе одной коронарной артерии (если технически возможно) у больных с умеренно выраженными или выраженными симптомами, которые не удается контролировать с помощью лекарственных средств, если риск вмешательства не перевешивает его возможную пользу (A).
- (3) Чрескожное вмешательство при многососудистом поражении (если оно технически возможно и отсутствуют анатомические факторы риска) у больных с умеренно выраженными или выраженными симптомами, которые не удается контролировать с помощью лекарственных средств, если риск вмешательства не перевешивает его возможную пользу (A).

Класс IIa

(1) Чрескожное вмешательство при стенозе одной коронарной артерии (если технически возможно) у больных с легкими или умеренными симптомами, которые для них неприемлемы, если риск вмешательства не перевешивает возможную пользу (A).

- (2) АКШ при стенозе одной коронарной артерии (если технически возможно) у больных с умеренными или выраженными симптомами, которые не удается контролировать с помощью лекарственных средств, если риск операции не перевешивает возможную пользу (A).
- (3) АКШ при стенозе нескольких коронарных артерий (если технически возможно) у больных с легкими или умеренными симптомами, которые для них неприемлемы, если риск операции не перевешивает возможную пользу (A).
- (4) Чрескожное вмешательство при стенозе нескольких коронарных артерий (если технически возможно) у больных с легкими или умеренными симптомами, которые для них неприемлемы, если риск операции не перевешивает возможную пользу (A).

Класс IIb

(1) АКШ при стенозе одной коронарной артерии (если технически возможно) у больных с легкими или умеренно выраженными симптомами, которые для них неприемлемы, если риск операции не превышает расчетную ежегодную смертность (В).

Особые подгруппы Женщины

Обследовать женщин с болями в области сердца сложнее, чем мужчин, учитывая различия в клинических проявлениях [267] и преобладание в научной литературе данных, полученных у мужчин.

Имеются многочисленные различия в эпидемиологии и первичных проявлениях коронарной болезни сердца у мужчин и женщин. Стабильная стенокардия является самым распространенным первым симптомом ИБС у женщин, в то время как у мужчин чаще регистрируют инфаркт миокарда и внезапную смерть [3,268,269]. Хотя частота смерти от ИБС и нефатального инфаркта миокарда в любом возрасте у мужчин выше, чем у женщин, тем не менее частота стенокардии у женщин ниже в более молодом возрасте, однако после наступления менопаузы превышает таковую у мужчин. В связи с этим неудивительно, что в некоторых исследованиях частота стенокардии, которую выявляли с помощью вопросника Роуза, у женщин среднего и пожилого возраста была выше, чем у мужчин сходного возраста [270-274]. Однако в популяционных исследованиях частота смерти от ИБС у мужчин со стенокардией была выше, чем у женщин со стенокардией.

Диагностировать стенокардию у женщин труднее, чем у мужчин, по нескольким причинам. У женщин чаще встречаются атипичные симптомы. Кроме того, мужчины и женщины по-разному воспринимают сим-

птомы и описывают их [275].

Корреляция между симптомами и наличием "выраженного" стеноза коронарных артерий при ангиографии у женщин слабее, чем у мужчин. В исследовании Coronary Artery Surgery Study [276] значительный стенозирующий коронарный атеросклероз имелся у 62% женщин с типичной стенокардией, 40% женщин с атипичной стенокардией и 4% женщин с неишемической болью, что свидетельствует о более низкой частоте диагностики ангиографически подтвержденной коронарной болезни сердца у женщин с любыми формами боли в области сердца, включая типичную и атипичную стенокардию и кардиалгии.

Результаты ЭКГ с физической нагрузкой у женшин оказываются ложноположительными чаще (38-67%), чем у мужчин (7-44%) [277], в основном за счет пониженной вероятности наличия болезни [31]. Однако частота ложноотрицательных результатов пробы у женщин ниже [278]. Отрицательное предсказательное значение пробы с физической нагрузкой у женщин высокое. Это означает, что отсутствие признаков ишемии миокарда при неинвазивном обследовании позволяет надежно исключить диагноз коронарной болезни сердца. Трудности использования проб с физической нагрузкой у женщин для диагностики стенозирующего коронарного атеросклероза позволили некоторым исследователям высказать мнение о том, что предпочтительным является проведение стрессэхокардиографии или сцинтиграфии миокарда. Эти методы являются логичным дополнением к ЭКГ с нагрузкой на тредмиле. Однако чувствительность сцинтиграфии миокарда с таллием у женщин может быть ниже, чем у мужчин [279]. При интерпретации результатов исследования могут возникнуть трудности, связанные с наличием артефактов за счет ухудшения изображения под действием молочных желез. Этих проблем можно избежать при эхокардиографии, которую выполняют в условиях физической нагрузки или фармакологических проб. В многочисленных исследованиях продемонстрирована польза стресс-эхокардиографии в качестве независимого предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин с подтвержденным или предполагаемым диагнозом коронарной болезни сердца [45,280,281].

Несмотря на определенные ограничения, обычная ЭКГ с нагрузкой позволяет избежать дополнительных исследований без ухудшения точности диагностики. В дополнительных исследованиях нуждаются только 30% женщин, у которых не удается установить или исключить наличие коронарной болезни сердца [282]. Хотя оптимальная стратегия диагностики стенозирующего коронарного атеросклероза у женщин не определена, члены рабочей группы полагают, что в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомен-

довать замену стандартной пробы с нагрузкой стрессэхокардиографией или сцинтиграфией миокарда у всех женщин, которым проводится обследование для исключения коронарной болезни сердца. При низкой вероятности наличия болезни у многих женщин достаточно отрицательного результата ЭКГ с нагрузкой, а проведения дополнительных неинвазивных исследований не требуется [282].

Важно подчеркнуть, что женщины с объективными признаками умеренной или выраженной ишемии миокарда, выявленной с помощью неинвазивных тестов, должны иметь такой же доступ к коронарной ангиографии, как и мужчины. Кроме того, меньшая доля женщин в клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики, не является основанием для неодинаковой трактовки рекомендаций у мужчин и женщин с установленным диагнозом ИБС.

Известно, что при инфаркте миокарда у женщин риск развития осложнений и смерти выше, чем у мужчин. По мнению некоторых специалистов, причиной пониженной выживаемости у женщин является менее активное лечение [283]. По данным анализа 27 исследований, более высокая ранняя смертность у женщин была связана с более пожилым возрастом и наличием других факторов риска [284]. При последующем анализе была выявлена взаимосвязь между полом и возрастом. Повышенная летальность у женщин была отмечена в более молодом возрасте (менее 50 лет), в то время как в более пожилом возрасте различия уменьшались [285].

Сообщения о влиянии пола на частоту использования различных методов диагностики и лечения у больных стабильной коронарной болезнью сердца неоднозначны. В голландском исследовании в течение 16 лет наблюдали 1894 больных (1526 мужчин и 368 женщин) с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом (1981-1997). С возрастом частота ангиопластики значительно увеличилась – с 11,6 до 23,2% у женщин и с 17,6 до 28,0% у мужчин, в то время как частота АКШ снизилась с 34,9 до 29,5% и с 42,6 до 30,6% соответственно [286]. Однако интерпретировать данные этого и других регистров коронарной ангиографии сложно. Данные Euro Heart Survey of Stable Angina, проведенного в 2003 г., свидетельствуют о том, что врачи реже проводят женщинам не только ангиографию, но и пробу с физической нагрузкой (даже после внесения поправки на возраст, сопутствующие заболевания, тяжесть симптомов) [287]. В том же исследовании у женщин была ниже вероятность выполнения реваскуляризации миокарда и назначения эффективной вторичной профилактики. Таким образом, трудности диагностики коронарной болезни сердца у женщин и недостаток литературы, касающейся

лечения стенокардии, в сочетании с более сложными социальными аспектами привели к тому, что женщинам со стабильной стенокардией часто проводятся недостаточное обследование и лечение.

Сахарный диабет

Сахарный диабет 1 и 2 типов ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Смертность от коронарной болезни сердца у мужчин и женщин с сахарным диабетом соответственно в 3 и 2-5 раз выше, чем у пациентов сопоставимого возраста и пола без диабета [288]. В ряде эпидемиологических исследований было показано, что у больных сахарным диабетом частота сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается по мере роста гликемии [289,290].

Клинические проявления ИБС у больных сахарным диабетом сходны с таковыми у пациентов без диабета. Основные проявления включают в себя стенокардию, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. У больных сахарным диабетом симптомы обычно появляются в более молодом возрасте. Считается, что у таких пациентов выше распространенность бессимптомной ишемии миокарда. Однако учитывая вариабельность критериев включения и исключения, а также скрининговых тестов в проведенных исследованиях, трудно точно оценить частоту скрытой ишемии [291].

Отмечается растущий интерес к использованию сцинтиграфии миокарда и других методов диагностики скрытой ишемии миокарда у больных сахарным диабетом [292]. Имеются данные о том, что у таких пациентов развивается субклиническая дисфункция желудочков, которая оказывает негативное влияние на переносимость физической нагрузки [293]. План обследования больных сахарным диабетом с явными признаками ишемии миокарда сходен с таковым у больных без диабета. Показания к пробе с физической нагрузкой, сцинтиграфии миокарда и коронарной ангиографии являются сопоставимыми. Доля сердечнососудистых заболеваний в структуре смертности больных сахарным диабетом составляет 80% [294], поэтому следует подчеркивать важность ранней их диагностики и агрессивного лечения.

Современные подходы к лечению больных сахарным диабетом предполагают постоянные попытки достижения физиологичного контроля гликемии и борьбу с другими факторами риска, такими как дислипидемия, артериальная гипертония, нефропатия, ожирение и курение. В настоящее время убедительно доказано, что близкий к норме уровень гликемии снижает смертность и риск осложнений у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа [295].

Показания к стандартной терапии ИБС с использо-

ванием нитратов, бета-блокаторов, антагонистов кальция, антитромбоцитарных агентов и реваскуляризации являются одинаковыми у больных диабетом и без него. Ингибиторы АПФ показаны пациентам с сахарным диабетом и подтвержденным диагнозом сердечнососудистого заболевания [75]. Относительные достоинства чрескожного вмешательства на коронарных артериях и АКШ у больных сахарным диабетом обсуждаются в разделе, посвященном реваскуляризации. К сожалению, благодаря хроническому течению метаболических нарушений у больных сахарным диабетом наблюдается постоянное прогрессирование атеросклероза, которое приводит к развитию распространенной ишемии миокарда на фоне поражения нескольких коронарных артерий и определяет высокую частоту рестеноза. Следовательно, даже после успешной реваскуляризации необходимы адекватный контроль сердечно-сосудистых факторов риска и жесткий контроль гликемии [296].

Пожилые люди

После 75 лет распространенность коронарной болезни сердца одинаковая у мужчин и женщин [297]. У пожилых людей заболевание обычно более распространенное и протекает тяжелее, чаще отмечается поражение главного ствола левой коронарной артерии и 3 коронарных артерий, а также нарушение функции левого желудочка. Установить причину боли в грудной клетке у пожилых людей бывает трудно, учитывая частое наличие жалоб на дискомфорт в груди, слабость, одышку и наличие сопутствующих состояний, которые могут имитировать стенокардию. С возрастом снижается физическая активность, а пациенты хуже оценивают ишемические симптомы [298]. В крупных исследованиях у мужчин и женщин в возрасте старше 65 лет смертность от заболеваний сердца в течение 3 лет оказалась сопоставимой при наличии атипичной и типичной стенокардии [299]. Выполнение проб с физической нагрузкой у пожилых людей может оказаться затруднительным. Толерантность к нагрузке часто снижена за счет слабости мышц. Более адекватными могут быть менее интенсивные протоколы. С возрастом увеличивается также частота ишемии миокарда. Более высокая распространенность заболевания означает, что результаты пробы с физической нагрузкой чаще оказываются ложноотрицательными [300]. Ложноположительные результаты также получают чаще из-за перенесенного инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертонии и нарушений проводимости. Тем не менее, проба с физической нагрузкой сохраняет важное значение у пожилых людей. Члены рабочей группы полагают, что начинать обследование пожилых людей с подозрением на коронарную болезнь сердца следует с ЭКГ с физической нагрузкой. Если больной не может выполнить нагрузку, ее следует заменить фармакологической пробой.

Важно подчеркнуть, что у пожилых людей с объективными признаками умеренно выраженной или выраженной ишемии миокарда, выявленной с помощью неинвазивных методов, доступность коронарной ангиографии не должна отличаться от пациентов более молодого возраста. Диагностическая коронарная ангиография, которая проводится в плановом порядке, у пожилых людей сопровождается относительно небольшим повышением риска по сравнению с таковым у пациентов более молодого возраста [70]. Однако возраст старше 75 лет является важным фактором риска развития нефропатии, вызванной контрастными веществами [301].

Медикаментозная терапия является более сложной у пожилых людей. При выборе дозы следует учитывать возможные изменения биодоступности, выведения лекарственных средств и чувствительности к ним [302]. Дополнительными проблемами являются взаимодействие с другими препаратами, полипрагмазия и снижение приверженности к лечению. Тем не менее, у пожилых людей антиангинальные препараты и статины не менее эффективны, чем у молодых пациентов [160]. Медикаментозная терапия, ангиопластика и АКШ оказывают сопоставимое влияние на прогноз у пожилых и молодых людей [303-305].

Хроническая рефрактерная стенокардия

Лекарственные препараты, чрескожные вмешательства на коронарных артериях и транслюминальная ангиопластика эффективны у большинства больных ишемической болезнью сердца. Однако у части пациентов стенокардия сохраняется несмотря на использование различных методов стандартного лечения. Проблема хронической рефрактерной стенокардии рассматривалась в отчете совместной рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению рефрактерной стенокардии, опубликованном в 2002 г. [306].

Стабильную рефрактерную стенокардию диагностируют при наличии симптомов стенокардии, связанной с ишемией миокарда на фоне распространенного коронарного атеросклероза, которая не контролируется путем максимальной комбинированной терапии, включающей в себя лекарственные средства, шунтирование и чрескожное вмешательство на коронарных артериях. В таких случаях целесообразно исключить другие причины боли в сердце и при необходимости назначить поведенческую терапию, психологическое

обследование и/или консультацию психиатра.

Рефрактерная стенокардия предполагает применение различных лекарственных средств в максимальных переносимых дозах. Этот вопрос подробно рассмотрен в отчете объединенной рабочей группы. За последние несколько лет изучались новые подходы к лечению, хотя не все они оказались эффективными.

- Нейромодуляция (чрескожная электрическая стимуляция нервов и спиннного мозга).
- Грудная эпидуральная анестезия.
- Эндоскопическая грудная симпатэктомия.
- Блокада звездчатого ганглия.
- Трансмиокардиальная или чрескожная лазерная терапия.
- Ангиогенез.
- Внешняя контрпульсация.
- Трансплантация сердца.
- Препараты, модулирующие метаболизм.

Чрескожная электростимуляция и стимуляция спинного мозга являются хорошо изученными методами, которые используются в нескольких центрах для лечения рефрактерной стенокардии. Они дают симптоматический эффект и хорошо переносятся [307-309]. Эти методы оказывают обезболивающее действие, но не уменьшают ишемию миокарда, хотя отмечалось значительное увеличение времени нагрузки на тредмиле. Число опубликованных работ и число больных, включенных в клинические исследования, были небольшими. Необходимо также изучение отдаленных результатов этих методов лечения.

Внешняя контрпульсация является интересным нефармакологическим методом лечения. Переносимость его была хорошей при продолжении активной контрпульсации в течение 35 ч на протяжении 4-7 нед. Симптомы стенокардии уменьшились у 75-90% больных.

В нескольких исследованиях сравнивали реваскуляризацию с помощью лазерной терапии и медикаментозную терапию. В одном исследовании (275 больных стенокардией IV функционального класса) через 1 год улучшение (снижение функционального класса на I-II) было отмечено у 76% больных, перенесших лазерную терапию, и у 32% больных, получавших только медикаментозную терапию (p<0,001) [310]. Смертность достоверно не отличалась между двумя группами. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения эффективности трансмиокардиальной реваскуляризации (хирургической или чрескожной) [311,312].

Заключения и рекомендации

- (1) Стенокардия, обусловленная атеросклерозом коронарных артерий, это распространенное и инвалидизирующее заболевание, которое не всегда приводит к уменьшению продолжительности жизни, но повышает риск развития инфаркта миокарда и/или смерти. Адекватное лечение обычно позволяет контролировать симптомы и значительно улучшить прогноз.
- (2) Всем больным предполагаемой стабильной стенокардией необходимо провести адекватное обследование, чтобы подтвердить диагноз и оценить прогноз. Как минимум, целесообразно собрать анамнез и выполнить физическое обследование, оценить факторы риска и зарегистрировать ЭКГ в покое.
- (3) Для подтверждения диагноза и планирования тактики ведения в первую очередь используют неинвазивные методы, в том числе ЭКГ с нагрузкой, стресс-эхокардиографию или сцинтиграфию миокарда. Они позволяют оценить вероятность наличия и тяжесть коронарной болезни сердца у больных с легко или умеренно выраженными симптомами и стратифицировать риск. В последующем многим больным проводят коронарную ангиографию, однако инвазивное обследование без функциональных проб редко бывает обоснованным. Оно оправдано только у больных с вновь возникшими тяжелыми или неконтролируемыми симптомами.
- (4) При интерпретации результатов ЭКГ с нагрузкой оценивают гемодинамический ответ, максимальную нагрузку, клинические симптомы и изменения сегмента ST. Если ЭКГ с нагрузкой провести нельзя или интерпретация ее результатов невозможна, следует использовать альтернативные методы исследования. Они также показаны, если результаты пробы с нагрузкой оказываются неоднозначными.
- (5) Перфузионная сцинтиграфия миокарда и стрессэхокардиография имеют важное значение не только для подтверждения диагноза, но и оценки распространенности и локализации ишемии миокарда.
- (6) Эхокардиография и другие неинвазивные методы, такие как магнитно-резонансная томография, позволяют оценить функцию желудочков.

- (7) Интерпретация боли в груди представляет собой трудную задачу у женщин молодого и среднего возраста. Классические проявления стабильной стенокардии, являющиеся надежным признаком стенозирующего коронарного атеросклероза у мужчин, отличаются от таковых у женщин. Дополнительные трудности создают повышенная распространенность коронароспазма и синдрома X у женщин и высокая частота ложноположительных результатов проб с физической нагрузкой. Однако эти трудности не должны быть поводом для отказа от адекватного обследования (в частности, использования неинвазивных методов для стратификации риска), лечения и вторичной профилактики у женщин.
- (8) После завершения начального обследования необходимо добиваться устранения факторов риска путем модификации образа жизни и использования лекарственных средств по мере необходимости. Всем больным с коронарной болезнью сердца рекомендуются жесткий контроль гликемии, снижение массы тела и прекращение курения, а также лечение артериальной гипертонии. Успешная коррекция факторов риска может привести к модификации риска.
- (9) Для купирования симптомов используют коротко действующие нитраты (если переносятся). При отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости больным стабильной стенокардией назначают аспирин в дозе 75 мг/сут и статины. В качестве препарата выбора следует применять бета-блокаторы. Альтернативой им могут служить антагонисты кальция или длительно действующие нитраты. Ингибиторы АПФ показаны при наличии сопутствующей дисфункции желудочков, артериальной гипертонии и сахарного диабета, а также других факторов, определяющих высокий риск. Бета-блокаторы следует рекомендовать всем больным, перенесшим инфаркт миокарда и страдающим дисфункцией левого желудочка (при отсутствии противопоказаний).
- (10) Антиангинальную терапию подбирают и контролируют индивидуально. Перед присоединением второго препарата следует повысить дозу первого до оптимального уровня. Перед назначением трехкомпонентной схемы целесообразно попытаться применять разные комбинации 2 препаратов.

- (11) Если коронарная ангиография не была выполнена ранее для оценки прогноза, ее следует проводить при наличии симптомов, которые не контролируются с помощью лекарственных средств, для определения возможности реваскуляризации.
- (12) Чрескожное вмешательство на коронарных артериях является эффективным методом лечения стабильной стенокардии. Оно показано при наличии соответствующей анатомии коронарного атеросклероза при недостаточной эффективности антиангинальной терапии. Остается проблемой рестеноз после вмешательства, хотя его частоту удалось снизить путем использования стентов. Сведений о том, что чрескожное вмешательство на коронарных артериях снижает риск смерти у больных стабильной стенокардией (по сравнению с медикаментозной терапией или АКШ), нет.
- (13) АКШ эффективно устраняет симптомы стабильной стенокардии и снижает риск смерти в определенных подгруппах больных, в том числе со стенозом главного ствола коронарной артерии, стенозом проксимальной части передней нисходящей артерии и поражением 3 сосудов, особенно при нарушении функции левого желудочка.
- (14) В клинической практике ведение больных стабильной стенокардией не всегда является оптимальным. В частности, многим пациентам не проводят функциональные пробы для подтверждения диагноза и определения прогноза. Не всем пациентам назначают статины и аспирин. Учитывая вариабельность тактики ведения больных стенокардией, необходимо проводить контроль оказываемой им помощи. Целесоообразно создание регистров чрескожных вмешательств на коронарных артериях и АКШ на региональном и национальном уровнях.

Литература

- Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Eur Heart J 1997; 18:394-413
- 2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10:S1-S10.
- Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. Am J Cardiol 1972;29: 154-163
- 4. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. Circulation 1993;88:2548-2555.
- Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992;340: 1421-1425.
- 6. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. Eur Heart J 1996;17:104-112.
- 7. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander 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.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805-2816.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. 7 year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol 2003;42:1161-1170.
- Brunelli C, Cristofani R, LTAbbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). Eur Heart J 1989;10:292-303.
- 11. Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. J Am Coll Cardiol 1983;1:574-575.
- 12. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54:522-523.
- Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol 1989;64:651-654.
- 14. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, Mc-Donell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1995;25:333-341.
- 15. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. Circulation 2002;106:43-49.
- Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, LTItalien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004;110:1245-1250.
- 17. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Preven-

- tion Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol 2004;93:136-141.
- Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? J Am Coll Cardiol 2005;45:1638-1643.
- 19. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. Biomed Pharmacother 2004;58:614-618.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997;349:462-466
- 21. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. J Intern Med 2002;252:283-294.
- 22. Pearson AT. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? Circulation 2002;105:886-892.
- 23. Bogaty PBJ, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischaemic heart disease. Arch Intern Med 2005;165:221-226.
- 24. Kragelund CGB, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. NEJM 2005;352:666-675.
- 25. Andreotti F, Becker FC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. Circulation 2005;111:1855-1863.
- Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. Circulation 1989;80:87-98.
- Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. Am J Cardiol 1999;83:660-666.
- 28. Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. Curr Opin Cardiol 1991;6:536-546.
- 29. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. Lancet 2000;356:1592-1597.
- 30. Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, Bourassa MG. Non-invasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. J Am Coll Cardiol 1984;4:8-16.
- 31. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979;300:1350-1358.
- 32. Lauer SM. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. Cardiol Clin 2001;19:401-414.
- 33. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, Smith DR, Stoker JB, Whitaker W, Mary DA, Linden RJ. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. Br Heart J 1982;48:311-320.
- 34. Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 1997;39:457-481.
- 35. Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. Acta Med Scand Suppl 1981;644:43-45.
- 36. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. Eur Heart J 1993;14:969-988.
- 37. Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, DTHooge J, Di Salvo G, Pierre-Justin G, Claus P, Rademakers F, Herregods MC, Fraser AG, Pierard LA, Bijnens B, Sutherland GR. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with different forms of stress testing? J Am Soc Echocardiogr 2003;16:299-308.
- 38. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD, Lewis RP, Pearlman AS, Philbrick JT, Shah PM, Williams RG, Ritchie JL, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Gibbons RJ, OTRourke RA, Ryan TJ. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardi-

- ology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. J Am Coll Cardiol 1997;29:862-879.
- 39. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. Coron Artery Dis 1998;9:411-426.
- 40. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, OTRourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999;33:2092-2197.
- 41. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? Eur Heart J 2003;24:789-800.
- Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, Kuecherer H. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. Am J Cardiol 2004;94:1225-1231.
- 43. Madler CF, Payne N, Wilkenshoff U, Cohen A, Derumeaux GA, Pierard LA, Engvall J, Brodin LA, Sutherland GR, Fraser AG. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. Eur Heart J 2003;24:1584-1594.
- 44. Marwick TH, Case C, Leano R, Short L, Baglin T, Cain P, Garrahy P. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. Am J Cardiol 2004;93:142-146.
- 45. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, OTRourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. J Am Coll Cardiol 1995;25:521-547.
- Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddel AC. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. Eur J Nucl Med Mol Imag 2004;31:261-291.
- 47. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, Travin MI, Borges-Neto S, Berman DS, Miller DD. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. Am J Med 1999;106:172-178.
- 48. Shaw LJ, Hachamovitch R, Redberg RF. Current evidence on diagnostic testing in women with suspected coronary artery disease: choosing the appropriate test. Cardiol Rev 2000;8:65-74.
- 49. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Valkema R, Geleijnse ML, Kasprzak JD, Liqui-Lung AF, Cornel JH, Roelandt JR. Dobutamine-atropine stress myocardial perfusion SPECT imaging in the diagnosis of graft stenosis after coronary artery bypass grafting. J Nucl Cardiol 1998;5:491-497.
- Shapira I, Heller I, Kornizky Y, Topilsky M, Isakov A. The value of stress thallium-201 single photon emission CT imaging as a predictor of outcome and long-term prognosis after CABG. J Med 2001; 32:271-282.
- 51. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004: 25:815-836.
- 52. Nagel EL, Bocksch HB, Klein W, Vogel C, Frantz U, Ellmer E, Dreysse A, Fleck S. Noninvasive diagnosis of ischemia induced wall motion abnormalities with the use of high dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. Circulation 1999;99:763-770.

- Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. Eur Heart J 2004;25:1940-1965.
- 54. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. N Z Med J 1993;106:54-56.
- 55. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. Circulation 2001; 104: 128-130.
- 56. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. Heart 2005;91:681-695.
- Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. J Am Soc Echocardiogr 2003;16:1334-1342.
- 58. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallen EF, Tomlinson CW, Gent M. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1996;334:65-70.
- 59. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation 2003;108:1263-1277.
- 60. Mulcahy D, Knight C, Patel D, Curzen N, Cunningham D, Wright C, Clarke D, Purcell H, Sutton G, Fox K. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. Eur Heart J 1995;16:317-324.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990;15:827-832.
- 62. OTRourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000;36:326-340.
- 63. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? Eur Heart J 2002; 23: 1562-1565.
- 64. de Feyter PJ, Nieman K. Noninvasive multi-slice computed tomography coronary angiography: an emerging clinical modality. J Am Coll Cardiol 2004;44:1238-1240.
- 65. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs HJ, Aschoff AJ. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. JAMA 2005;293:2471-2478.
- 66. Raff GL, Gallagher MJ, OTNeill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. J Am Coll Cardiol 2005;46:552-557.
- 67. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. Eur Heart J 2005;26:1482-1487.
- Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of outof-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 1997;336:1629-1633.
- 69. Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Bootsma M, van Erven L, van der Wall EE, Schalij MJ. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. Am J Cardiol 2003; 91: 785-789.
- Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). Cathet Cardiovasc Diagn 1991;24:75-83.
- 71. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601-1610.

- 72. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, DTAgostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol 1996:27:1007-1019.
- 73. Hense WH. Risk factor scoring for coronary heart disease. BMJ 2003;327:1238-1239.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensinconverting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058-2068.
- 75. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-259.
- 76. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002;359:1269-1275.
- 77. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, Fisher LD, Tristani F. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984;3:772-779.
- 78. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. Circulation 1979; 60:1259-1269.
- 79. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. Circulation 1979;59:421-430.
- Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1988;11:20-26.
- 81. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1984;54:988-993.
- 82. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, Muhlbaier LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. Ann Intern Med 1993; 118:81-90.
- 83. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. Am Heart J 1991;122:1423-1431.
- 84. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, Mc-Cants 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.
- Dagenais GR, Rouleau JR, Christen A, Fabia J. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. Circulation 1982; 65:452-456
- 86. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y, Behar VS, Wallace AG, McCants CB, Rosati RA. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischaemic heart disease. Circulation 1978;57:64-70.
- 87. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, Kawaguchi T, Lehmann K, Ribisl PM, Thomas R et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. Ann Intern Med 1993;118:689-695.
- 88. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med 1987;106:793-800.
- Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D, Atwood JE. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from .6000 consecutive referred male patients. Chest 2001; 120: 1003-1013.
- Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1997;30:83-90.
- 91. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, Reijs AE, Roelandt JR, Fioretti PM. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? Circu-

- lation 1997:96:137-147.
- Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, Zoghbi WA. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. Circulation 1998; 98: 2679-2686.
- 93. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. Circulation 1998;97:535-543.
- 94. Brown AK. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. Circulation 1991;83: 363-381
- 95. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO Jr, Mullin S, Fray D, Killip T III. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. Circulation 1982; 66:562-568.
- 96. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Circulation 1994;90:2645-2657.
- 97. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic leftventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350:829-833.
- 98. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, Appel J, Jacobsen J, Atar D, Hildebrandt P. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. Heart 2003;89:1422-1429.
- 99. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. Eur Heart J 1999;20:447-455.
- Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. Eur Heart J 2003;24:532-540.
- 101. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. J Hypertens 2002;20:1307-1314.
- 102. The European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-1053.
- 103. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. Lancet 1982;2:1173-1180.
- 104. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. Circulation 1994;89:2015-2025.
- 105. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery study. Circulation 1982;66:III16-III23.
- 106. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. Am J Cardiol 1973; 32: 375-376.
- 107. Cosin-Sales JC, Pizzi S, Brown JC, Kaski. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. J Am Coll Cardiol 2003;41:1468-
- 108. Cannon RO III, Epstein SE. CMicrovascular anginaT as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1988;61:1338-1343.
- 109. Luscher FT. The endothelium and cardiovascular disease-a complex relation. N Engl J Med 1994;330:1081-1083.
- 110. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Mishiro Y, Abe M, Onose Y, Iuchi A, Ito S. Left ventricular diastolic properties of hypertensive

- patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. J Am Soc Echocardiogr 1998;11:1106-1112.
- 111. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. Hypertens Res 2005;28:191-202.
- 112. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. J Hypertens 2002;20:1431-1437.
- 113. Preik M, Kelm M, Strauer BE. Management of the hypertensive patient with coronary insufficiency but without atherosclerosis. Curr Opin Cardiol 2003;18:255-259.
- 114. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol 1995;25:807-814.
- 115. Atienza F, Velasco JA, Brown S, Ridocci F, Kaski JC. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. Clin Cardiol 1999: 22:283-290.
- 116. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with CnormalT coronary arteries: a changing philosophy. JAMA 2005;293:477-484.
- 117. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, Doyle M, Olson MB, Pepine CJ, den Hollander J, Sharaf B, Rogers WJ, Mankad S, Forder JR, Kelsey SF, Pohost GM. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored WomenTs Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Circulation 2004; 109: 2993-2999.
- 118. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. Circulation 2004;109:2518-2523.
- 119. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. Am J Med 1959;27:375-388.
- 120. MacAlpin NR. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. Am Heart J 1993;125:1011-1017.
- 121. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. Eur Heart J 1996; 17:1015-1021.
- 122. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. Circ J 2003; 67:1029-1035.
- 123. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Imai S, Aizawa Y. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. Coronary Artery Dis 1997; 8: 525-535.
- 124. Koh KK, Moon TH, Song JH, Park GS, Lee KH, Cho SK, Kim SS. Comparison of clinical and laboratory findings between patients with diffuse threevessel coronary artery spasm and other types of coronary artery spasm. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;37:132-139.
- 125. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Inoue K, Suzuki J, Watanabe K, Ochi T, Uraoka T. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. Coronary Artery Dis 2002;13:231-236.
- 126. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, Suzuki S, Kawamura K. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24 h 12-lead electrocardiography with computer analysis. J Am Coll Cardiol 1996;27:38-44.
- 127. Sueda S, Saeki H, Otani T, Ochi N, Kukita H, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T. Investigation of the most effective provocation test for patients with coronary spastic angina: usefulness of accelerated exercise following hyperventilation. Jpn Circ J 1999;63:85-90.
- 128. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T. Induction of coronary

- artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. Circulation 1986;74:955-963.
- 129. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Uraoka T. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. Chest 2003;123:380-386.
- 130. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. Angiology 2004;55:403-411
- 131. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. JAMA 1992;267:70-76.
- 132. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: confounding or causality? Eur Heart J 1997;18:23-25.
- 133. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447-455.
- 134. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:e20-e30.
- 135. He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. Circulation 2004;109: 2705-2711.
- 136. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diab Care 2003;26(Suppl. 1):s33-s50.
- 137. Inzucchi SE, Amatruda JM. Lipid management in patients with diabetes: translating guidelines into action. Diab Care 2003; 26: 1309-1311.
- 138. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-393.
- 139. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005:366:1279-1289.
- 140. Fox KM, Thadani U, Ma PT, Nash SD, Keating Z, Czorniak MA, Gillies H, Keltai M. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. Eur Heart J 2003;24:2206-2212.
- 141. Patrono C, Coller B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(Suppl. 3):234S-264S.
- 142. Antithrombotic TrialistsT Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324: 71-86.
- 143. Sudlow C, Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies (Abstract). Stroke 2000;31:2869.
- 144. Antiplatelet TrialistsT Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81-106.
- 145. Fitzgerald AG. Coxibs and cardiovascular disease. N Engl J Med 2004;351:1709-1711.
- 146. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-1102.
- 147. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk

- of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004;364:2021-2029.
- 148. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. Circulation 2005: 111:1713-1716.
- 149. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. Scand J Haematol 1984;33:155-159.
- 150. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339.
- 151. Chan KF. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol Clin North Am 2001;30:937-952.
- 152. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel vs. aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. N Engl J Med 2005:352:238-244.
- 153. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. Thromb Haemost 2002;88:711-715.
- 154. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. J Thromb Haemost 2003;1:1710-1713.
- 155. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. Circulation 2004;109:3064-3067.
- 156. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunning-hake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 720-732.
- 157. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. Lancet 1994;344:1383-1389.
- 158. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. Circulation 2000; 102:1893-1900.
- 159. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-1357.
- 160. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623-1630.
- 161. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
- 162. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2005-2016.
- 163. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-696.
- 164. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, OTBrien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361:1149-1158.
- 165. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G.

- Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation 2004;110:674-678.
- 166. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-1278.
- 167. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-1435.
- 168. Wierzbicki SA. Ezetimibe: a new addition to lipid-lowering therapy. Int J Clin Pract 2003;57:653-655.
- 169. Brousseau ME, Schaefer E, Wolfe ML, Blodon LT, Digenio AG, Clark RW, Manuscu JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. N Engl J Med 2004;350:1491-1494
- 170. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-153.
- 171. Fox MK. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782-788.
- 172. Faggiotto A, Paoletti R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. Hypertension 1999;34:987-996.
- 173. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994;90:2056-2069.
- 174. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-613.
- 175. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:49-57.
- 176. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the womenTs health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-333.
- 177. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523-534.
- 178. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004;109:672-693.
- 179. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA 2004;291:47-53.
- 180. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988;260:2088-2093.
- 181. Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, Hobbs FD. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation. Prog Cardiovasc Dis 2002;44:243-250.

- 182. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, Miller E, Marks RG, Thadani U. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). Circulation 1994;90:762-768.
- 183. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Lancet 1999;353:2001-2007.
- 184. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999;353:9-13.
- 185. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996;334:1349-1355.
- 186. The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990;66:779-785.
- 187. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988;319:385-392.
- 188. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92:1326-1331.
- 189. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, Whiting GW, Caubet JF, Cory D, Luo D, Ross SD, Chalmers TC. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. Hypertension 1999;33:24-31.
- 190. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardio-vascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004;364:849-857.
- 191. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:2217-2225.
- 192. Kerins DM. Drugs used for the treatment of myocardial ischaemia. In: Goodman and Gilmans The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill; 2001.
- 193. Savonitto S, Ardissino D. Selection of drug therapy in stable angina pectoris. Cardiovasc Drugs Ther 1998;12:197-210.
- 194. Thadani U. Treatment of stable angina. Curr Opin Cardiol 1999; 14: 349-358.
- 195. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002;288:351-357.
- 196. Hjemdahl P, Wiklund IK. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? J Hypertens 1992;10:1437-1446.
- 197. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R et al. Treatment of mild hypertension study: Final results: Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA 1993;270:713-724.
- 198. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, OTRourke RA, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2003;41:159-168.
- 199. Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. Eur Heart J 1997;18(Suppl. A):A36-A50.
- 200. Karlson BW, Emanuelsson H, Herlitz J, Nilsson JE, Olsson G. Evaluation of the antianginal effect of nifedipine: influence of formulation dependent pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1991;40:501-506.
- 201. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium

- channel blockers. Circulation 1991:84:2598-2600.
- 202. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). J Am Coll Cardiol 1994;24:1460-1467.
- 203. Packer M, OTConnor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med 1996;335:1107-1114.
- 204. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T, Schjelderup-Mathiesen PM, Marraccini P, Merlini PA, Wahlqvist I et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. J Am Coll Cardiol 1995;25:1516-1521.
- 205. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Bjorkander I, Eriksson SV, Brodin U, Rehnqvist N. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APSIS). Eur Heart J 2000;21:901-910.
- 206. Arnim Tv. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: total ischaemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol 1995;25:231-238.
- 207. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. Eur Heart J 1996;17:96-103.
- 208. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281: 1927-1936.
- 209. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. Drugs 2000;60:955-974.
- 210. Nicorandil for angina-an update. Drug Ther Bull 2003;41:86-88.
- 211. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003;107:817-823.
- 212. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005;26:2529-2536.
- 213. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coronary Artery Dis 2003;14:171-179.
- 214. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, Fitileva TB. Trimetazidine in Angina Combination Therapy-the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo- controlled, multicenter study. Am J Ther 2005;12:35-42
- 215. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA. Anti-is-chaemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-1382.
- 216. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:309-316.
- 217. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey JP, Geczy J. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. Int J Cardiol 2005;98:79-89.
- 218. Tolins M, Weir EK, Chesler E, Pierpont GL. CMaximalT drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1984;3:1051-1057.
- 219. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same

- as optimal medical therapy. Int J Clin Pract 2000:54:351.
- 220. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. Eur Heart J 2001;22:283-293. 221. Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. Am J Cardiol 1998; 82:1352-1356.
- 222. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. Am J Cardiol 1989;64:264-269.
- 223. Kaski, C.J. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). Circulation 2004;109:568-572.
- 224. Sitges M, Heras M, Roig E, Duran M, Masotti M, Zurbano MJ, Roque M, Sanz G. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelial function in postmenopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. Eur Heart J 2001;22:2116-2124.
- 225. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, Lindsay DC, Sarrel PM, Collins P, Poole-Wilson PA. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in post-menopausal women with syndrome X. J Am Coll Cardiol 1996;28:1500-1505.
- 226. Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, Chalvidan T, Bonnefoy E, Kirkorian G, Isaaz K, Denis B, Touboul P. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. J Am Coll Cardiol 1998;31:57-61.
- 227. Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, Guthaner DF, Harrison DC. Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. Am J Cardiol 1979;43:1073-1079.
- 228. Lablanche JM, Bauters C, McFadden EP, Quandalle P, Bertrand ME. Potassium channel activators in vasospastic angina. Eur Heart J 1993;14(Suppl. B):22-24.
- 229. Waters DD, Bouchard A, Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. J Am Coll Cardiol 1983;2:195-199.
- 230. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. Circulation 2003;108:2439-2445
- 231. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R et al. Effect of coronary artery graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 1994:344:563-570.
- 232. Jones RH, Kesler K, Phillips HR III, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, Anderson RW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1013-1025.
- 233. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. N Engl J Med 1984;310:750-758.
- 234. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to 8 year outcomes. J Am Coll Cardiol 2003;41:1293-1304.
- 235. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). N Engl J Med 1994; 331:1037-1043.
- 236. Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Baldi J, Navia J, Delacasa A, Vogel D, Oliveri R, Fernandez Pereira C, Bernardi V, OTNeill W, Palacios IF. Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study. Heart 2003;89:184-188.
- 237. Goy JJ, Eeckhout E, Moret C, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC, Hurni M, Stumpe F, Ruchat P, von Segesser L, Urban P, Kappenberger L. 5 year outcome in patients with isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis treated by angioplasty or left in-

- ternal mammary artery grafting. A prospective trial. Circulation 1999;99:3255-3259.
- 238. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. Ann Thorac Surg 2004;77:1235-1239: discussion 1239-1240.
- 239. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts Leffects on survival over a 15-year period. N Engl J Med 1996;334:216-219.
- 240. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ, Borst C, Buskens E, Grobbee DE, Robles De Medina EO, de Jaegere PP. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. Circulation 2001;104:1761-1766.
- 241. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. Lancet 2002; 359: 1194-1199.
- 242. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2004;350:21-28.
- 243. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) Hexecutive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol 2001;37:2215-2239.
- 244. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2000;321:73-77.
- 245. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. N Engl J Med 1992;326:10-16.
- 246. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME InvestigatorS. J Am Coll Cardiol 1997;29:1505-1511.
- 247. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. Lancet 1997;350:461-468.
- 248. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999;341:70-76.
- 249. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. Ann Intern Med 2003;138: 777-786.
- 250. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. Am Heart J 2004;147:815-822.
- 251. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002;346:1773-1780.
- 252. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:804-847.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

- 253. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation 1997;95:2037-2043.
- 254. Pfisterer ME, Kiowski W, Brunner H, Burckhardt D, Burkart F. Longterm benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Circulation 1993;87:309-311.
- 255. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. J Am Coll Cardiol 1995;26:1600-1605.
- 256. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:965-970.
- 257. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, Garachemani A, Hurni M, Carrel T, Gaspardone A, Burnand B, Meier B, Versaci F, Tomai F, Bertel O, Pieper M, de Benedictis M, Eeckhout E. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting versus Internal Mammary Artery. Mayo Clin Proc 2000;75:1116-1123.
- 258. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB III, Hamm CW, Puel J, Hueb W, Goy JJ, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. Lancet 1995;346:1184-1189.
- 259. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. N Engl J Med 1996;335: 217-225.
- 260. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med 2001; 344:1117-1124.
- 261. Joyce D, Loebe M, Noon GP, McRee S, Southard R, Thompson L, Skrabal C, Youker K, Torre-Amione G. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischaemic heart failure: the STICH trial. Curr Opin Cardiol 2003;18:454-457.
- 262. Cleland JG, Freemantle N, Ball SG, Bonser RS, Camici P, Chattopadhyay S, Dutka D, Eastaugh J, Hampton J, Large S, Norell MS, Pennell DJ, Pepper J, Sanda S, Senior R, Smith D. The heart failure revascularisation trial (HEART): rationale, design and methodology. Eur J Heart Fail 2003;5:295-303.
- 263. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Mintz GS, Park SW. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. J Am Coll Cardiol 2005;45:351-356.
- 264. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. JAMA 2005;293:1501-1508.
- 265. Brooks RC, Detre KM. Clinical trials of revascularization therapy in diabetics. Curr Opin Cardiol 2000;15:287-292.
- 266. The BARI Investigators. 7 year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. J Am Coll Cardiol 2000;35:1122-1129.
- 267. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N Engl J Med 1996;334:1311-1315.
- 268. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986;111:383-390.
- 269. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. Acta Med Scand 1985;218:19-26.
- 270. Smith WC, Kenicer MB, Tunstall-Pedoe H, Clark EC, Crombie IK. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish Heart Health Study. Br Heart J 1990;64:295-298.
- 271. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, Fried LP, Borhani NO, Tracy RP, Gardin JM, OTLeary DH. Prevalence of cardiovascular dis-

- eases among older adults. The Cardiovascular Health Study. Am J Epidemiol 1993;137:311-317.
- 272. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart-disease among American adults. Am Heart J 2000;139:371-377.
- 273. Campbell MJ, Elwood PC, Abbas S, Waters WE. Chest pain in women: a study of prevalence and mortality follow up in south Wales. J Epidemiol Community Health 1984;38:17-20.
- 274. Shaper AG, Cook DG, Walker M, Macfarlane PW. Prevalence of ischaemic heart disease in middle aged British men. Br Heart J 1984;51:595-605.
- 275. Philpott S, Boynton PM, Feder G, Hemingway H. Gender differences in descriptions of angina symptoms and health problems immediately prior to angiography: the ACRE study. Appropriateness of Coronary Revascularisation study. Soc Sci Med 2001;52:1565-1575.
- 276. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, Kennedy JW, Fisher L, Judkins MP, Mock MB, Killip T. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). Circulation 1981;64:360-367.
- 277. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, OTReilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). J Am Coll Cardiol 2002;40:1531-1540.
- 278. Villareal RP, Wilansky WJ. Noninvasive diagnostic testing. In:Wilansky WJ (ed.), Heart Disease in Women. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. 149-157.
- 279. Osbakken MD, Okada RD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM. Comparison of exercise perfusion and ventricular function imaging: an analysis of factors affecting the diagnostic accuracy of each technique. J Am Coll Cardiol 1984;3:272-283.
- 280. Dodi C, Cortigiani L, Masini M, Olivotto I, Azzarelli A, Nannini E. The incremental prognostic value of pharmacological stress echo over exercise electrocardiography in women with chest pain of unknown origin. Eur Heart J 2001;22:145-152.
- 281. Cortigiani I., Dodi C., Paolini EA, Bernardi D, Bruno G, Nannini E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998;32:1975-1981.
- 282. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, Robert A, De Coster P, Brasseur LA, Beckers C, Detry JM. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. Circulation 1985;71:535-542.
- 283. Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? BMJ 1994:309:563-566.
- 284. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? Circulation 1995;91:1861-1871.
- 285. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. Ann Intern Med 2001;134:173-181.
- 286. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, Roeters van Lennep HW, Westerveld HE, Plokker HW, Voors AA, Bruschke AV, van der Wall EE. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. Eur Heart J 2000;21:911-918.
- 287. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Gender differences in the presentation and mangement of stable angina from the Euro Heart Survey. Circulation 2006;113:490-498.
- 288. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. N Engl J Med 2000;342:1040-1042.
- 289. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ 1998;316:823-828.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

- 290. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. Diab Care 1998;21:1167-1172.
- 291. Young LH, Jose P, Chyun D. Diagnosis of CAD in patients with diabetes: who to evaluate. Curr Diab Rep 2003;3:19-27.
- 292. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. Eur Heart J Published online ahead of print August 8, 2005; doi: 10. 1093/eurheartj/ehi441.
- 293. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. Diab Care 2005;28: 1643-1648.
- 294. The American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE System of intensive diabetes self-management-2002 update. Endocr Pract Suppl; 8(suppl.):40-82.
- 295. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998:352:837-853.
- 296. Blendea MC, McFarlane SI, Isenovic ER, Gick G, Sowers JR. Heart disease in diabetic patients. Curr Diab Rep 2003;3:223-229.
- 297. Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A. Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age: a longitudinal study with special reference to sex differences and mortality. Age Ageing 1990;19:297-303.
- 298. Kurita A, Takase B, Uehata A, Maruyama T, Nishioka T, Sugahara H, Mizuno K, Isojima K, Satomura K. Painless myocardial ischemia in elderly patients compared with middle-aged patients and its relation to treadmill testing and coronary hemodynamics. Clin Cardiol 1991; 14:886-890.
- 299. LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, Wallace RB, Ostfeld AM, Hennekens CH. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. Circulation 1990;81:437-446.
- 300. Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. Circulation 1969;39:759-774.
- 301. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol 2004;44:1393-1399.

- 302. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. N Engl J Med 1989;321:303-309.
- 303. Gundersen T, Abrahamsen AM, Kjekshus J, Ronnevik PK. Timololrelated reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65-75 years surviving acute myocardial infarction. Prepared for the Norwegian Multicentre Study Group. Circulation 1982;66: 1179-1184.
- 304. Metzger JP, Tabone X, Georges JL, Gueniche C, Detienne JP, Le Feuvre C, Vacheron A. Coronary angioplasty in patients 75 years and older; comparison with coronary bypass surgery. Eur Heart J 1994;15: 213-217.
- 305. Bonnier H, de Vries C, Michels R, el Gamal M. Initial and long-term results of coronary angioplasty and coronary bypass surgery in patients of 75 or older. Br Heart J 1993;70:122-125.
- 306. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Luscher T, Pasic M, Thelle D. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Eur Heart J 2002;23:355-370.
- 307. Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Lerman A. Current and future treatment strategies for refractory angina. Mayo Clin Proc 2004;79:1284-1292.
- 308. Faircloth ME, Redwood SR, Marber MS. Strategies for refractory angina-electric not eclectic? Int J Clin Pract 2004;58:650-652.
- Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. J Am Coll Cardiol 2002;39:923-934
- 310. Allen KB, Dowling RD, Angell WW, Gangahar DM, Fudge TL, Richenbacher W, Selinger SL, Petracek MR, Murphy D. Transmy-ocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. Ann Thorac Surg 2004;77:1228-1234.
- 311. Schneider J, Diegeler A, Krakor R, Walther T, Kluge R, Mohr FW. Transmyocardial laser revascularization with the holmium:YAG laser: loss of symptomatic improvement after 2 years. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:164-169.
- 312. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, Buxton M, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353:519-524.