

ОБСТРУКТИВНЫЙ КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: НЕУЛОВИМАЯ СВЯЗЬ!

M. Marzilli^{1*}, C.N.B. Merz², W.E. Boden³, R.O. Bonow⁴, P.G. Capozza¹, W.M. Chilian⁵, A.N. DeMaria⁶, G.Guarini¹, A. Huqi¹, D. Morrone¹, M.R. Patel⁷, W.S. Weintraub⁸

¹ Кафедра кардиохирургии, отделение кардиологии, Университетский госпиталь Пизы, Пиза, Италия

² Кардиологическое отделение, Женский кардиологический центр, Институт сердца Седарс-Синай, Лос-Анджелес, Калифорния

³ Отделение терапии, Олбани Страттон ВА, медицинский центр, Олбани, Нью-Йорк

⁴ Отделение терапии, Северо-западный университет, Чикаго, Иллинойс

⁵ Отделение интегральных медицинских наук, Северо-восточный медицинский университет Огайо, Рутстаун, Огайо

⁶ Отделение кардиологии, Университет Калифорнии, Сан-Диего, Сан-Диего, Калифорния

⁷ Отделение кардиологии, Медицинский центр университета Дюка, Дарем, Северная Каролина

⁸ Система здравоохранения Кристиана, Ньюарк, Делавэр

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) под контролем экспертов ВНОК. Статья M. Marzilli, C.N.B. Merz, W.E. Boden, R.O. Bonow, P.G. Capozza, W.M. Chilian, A.N. DeMaria, G.Guarini, A. Huqi, D. Morrone, M.R. Patel, W.S. Weintraub «Obstructive Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease: An Elusive Link!» впервые опубликована в журнале J Am Coll Cardiol 2012; 60(11):951-956; doi:10.1016/j.jacc.2012.02.082 © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Горобец П.Ю.

Обструктивный коронарный атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: неуловимая связь!

M. Marzilli^{1*}, C.N.B. Merz², W.E. Boden³, R.O. Bonow⁴, P.G. Capozza¹, W.M. Chilian⁵, A.N. DeMaria⁶, G.Guarini¹, A. Huqi¹, D. Morrone¹, M.R. Patel⁷, W.S. Weintraub⁸

¹Кафедра кардиохирургии, Отделение кардиологии, Университетский госпиталь Пизы, Пиза, Италия

²Кардиологическое отделение, Женский кардиологический центр, Институт сердца Седарс-Синай, Лос-Анджелес, Калифорния

³Отделение терапии, Олбани Страттон ВА, медицинский центр, Олбани, Нью-Йорк

⁴Отделение терапии, Северо-западный университет, Чикаго, Иллинойс

⁵Отделение интегральных медицинских наук, Северо-восточный медицинский университет Огайо, Рутстаун, Огайо

⁶Отделение кардиологии, Университет Калифорнии, Сан-Диего, Сан-Диего, Калифорния

⁷Отделение кардиологии, Медицинский центр университета Дюка, Дарем, Северная Каролина

⁸Система здравоохранения Кристиана, Ньюарк, Делавэр

Согласно современной патофизиологической модели хронической ишемической болезни сердца (ИБС), ишемия миокарда и стенокардия напряжения возникают в результате наличия атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, в связи с чем клиническое лечение ИБС сосредоточено на выявлении и устранении стеноза. Хотя данный подход применяется на практике уже много лет, некоторые факты, включая недостаточное влияние этого подхода на прогноз, свидетельствуют о том, что такая прямая связь может представлять собой слишком упрощенный взгляд на ИБС. В частности, в многочисленных исследованиях было показано, что ИБС может быть как при наличии, так и в отсутствии коронарной болезни сердца, и что атеросклероз – всего лишь один из элементов в комплексном многофакторном патофизиологическом процессе, включающем также воспаление, нарушение микроциркуляции, эндотелиальную дисфункцию, тромбоз и ангиогенез. Более того, высокая частота рецидивов выделяет тот факт, что у пациентов со стабильной ИБС устранение стеноза не оказывает воздействия на лежащие в основе патологические механизмы, что ведет к прогрессированию других поражений. Предлагаемая в этом обзоре модель смещает фокус с обструктивного атеросклероза коронарных артерий на клетки миокарда, где, собственно, и возникает ишемия. Если клетку миокарда расположить в центре этой модели, появляется возможность учесть все возможные потенциальные патологические факторы и, как следствие, разработать стратегии для защиты кардиомиоцитов от ишемического повреждения, независимо от причинного механизма.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, многофакторный, реваскуляризация.

РФК 2012;8(5):721–726

*Автор, ответственный за переписку: marzilli@med.unipit.it

Доктор M.R. Patel оказывает консультационные услуги в компаниях Genzyme, Ortho McNeil Jansen, и Bayer Healthcare, входит в состав совета экспертов в компаниях Genzyme и AstraZeneca. Он получал исследовательские гранты от компаний Johnson & Johnson, Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), Агентства по исследованиям и качеству в здравоохранении (AHRQ) и компании Maquet. Все остальные авторы сообщили, что у них нет отношений, касающихся содержания данной статьи, о которых необходимо заявлять. Карл Дж. Пепин (Carl J. Pepine) являлся приглашенным редактором данной статьи.

Рукопись поступила 06.12.2011; переработанная рукопись получена 17.01.2012, принята 28.02.2012.

В 1974 г. Гоулд и Липскомб (Gould, Lipscomb) [1] описали воздействие прогрессирующего сужения коронарной артерии (КА) на нормальный и максимальный коронарный кровоток. Уменьшение диаметра коронарной артерии на $\geq 50\%$ ограничивает максимальную способность коронарной артерии к дилатации, а уменьшение его на $\geq 85\%$ ограничивает коронарный кровоток в состоянии покоя. Эти лабора-

торные наблюдения вскоре были перенесены на клиническую практику, где атеросклеротическое сужение просвета коронарной артерии $\geq 50\%$ было определено как гемодинамически значимый коронарный стеноз, а сужение просвета $\geq 85\%$ – как критически значимый стеноз [2]. Концепция «критически значимого стеноза коронарных артерий» затем превратилась в концепцию «стеноза, вызывающего ишемию». На ос-

новании этой цепочки постулатов, коронарный стеноз и, следовательно, атеросклеротическая обструкция, были широко признаны как согласующиеся причины ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, к тому времени, когда появилась сравнительно простая процедура чрескожного коронарного вмешательства, позволяющая устранить атеросклеротическую обструкцию [3], кардиологическое сообщество отреагировало на это большим энтузиазмом и сразу одобрило данный метод.

Тем не менее, после выполнения сотен тысяч таких процедур во всем мире, анализ исходов не поддержал первоначального энтузиазма, за исключением случаев восстановления просвета остро окклюзированных артерий у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСП ST). Несколько фактов свидетельствуют о том, что прямая связь между хроническим коронарным атеросклерозом и ИБС была принята как сама собой разумеющаяся, и может представлять чрезмерно упрощенный взгляд на ИБС. У многих пациентов с подтвержденной ишемией миокарда отсутствуют очевидные признаки коронарного атеросклероза при ангиографии, и наоборот, некоторые пациенты с тяжелой обструкцией коронарных артерий никогда не испытывали болей за грудиной, и у них никогда не было признаков ишемии миокарда [4,5]. Более того, у существенной части пациентов, прошедших реваскуляризацию миокарда, ишемия миокарда сохраняется или повторно возникает после короткого временного интервала, и в целом плановое устранение или шунтирование стеноза слабо влияет на прогноз [6–14]. Эти несоответствия между теорией и клинической практикой должны заставить нас серьезно задуматься над тем, является ли связь между тяжестью атеросклеротической обструкции и ИБС абсолютной и рассмотреть ИБС как комплексное многофакторное состояние.

Вопреки существующим представлениям, не всегда есть связь между коронарной болезнью сердца и ИБС

В клинической практике восприятие того, что имеется прямая причинная зависимость между обструктивной коронарной болезнью сердца (КБС) и ИБС привела к тому, что понятия КБС и ИБС стали в высшей степени синонимами. Диагноз ИБС у пациента, имеющего стенокардию и ишемию миокарда, принимается только тогда, когда при коронарной ангиографии выявляется значимая атеросклеротическая обструкция КА. У такого же пациента с сопоставимыми признаками ишемии, но без атеросклеротической обструкции по данным коронарной ангиографии, обычно ставится подозрение на ИБС или диагноз отрицается. Аналогично, чувствительность и специфичность провокационных тестов устанавливают в основном, исходя из наличия или

отсутствия коронарного атеросклероза, а не доказательств ишемии миокарда. Как результат, диагностика, профилактика и лечение ИБС сконцентрированы на наличии и тяжести коронарного атеросклероза [15].

Тем не менее, концепция атеросклеротического стеноза коронарных артерий как необходимой и достаточной причины ишемии миокарда не выдерживает серьезного испытания. По сути, крупное исследование не смогло показать, что у всех пациентов с атеросклеротическими поражениями КА имеется ИБС и, наоборот, что у всех пациентов с ИБС имеется обструктивный коронарный атеросклероз. Среди когорты 163 пациентов с приступами стенокардии только у 39 пациентов Lin и соавт. [16] обнаружили обструкцию КА, а у 105 пациентов — необструктивные поражения КА. Следует отметить, что у 15 из 39 пациентов с поражениями, ограничивающими кровоток, результаты нагрузочных проб для выявления ишемии миокарда были отрицательными.

Хотя атеросклеротический процесс часто прогрессирует с исходом в развитие стеноза, ограничивающего кровоток, большинство пациентов умирают от острого коронарного синдрома (ОКС) чаще по причине разрыва бляшки, а не прогрессирующего стеноза [17].

В одном исследовании анализ аутопсии показал, что у 60% молодых людей, умерших в результате несчастного случая, суицида или убийства имелись бляшки в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии 2 степени и выше по классификации Американской ассоциации сердца (American Heart Association), но никогда не было ИБС [18]. Поскольку в Западных популяциях частота развития стенокардии, по оценкам, остается <30% у пожилых людей (>65 лет), вероятно, что у значительного числа этих молодых мужчин в будущем никогда не возникла бы ИБС [19,20]. В другой серии патологоанатомических исследований было показано, что хотя критический коронарный стеноз имелся более чем у 90% пациентов с острой и хронической ИБС, он также достигал 50% у лиц без ИБС в анамнезе в группе контроля [21]. Тромбоз, который был главной характеристикой острого коронарного синдрома, также был обнаружен у 12% пациентов со стабильной стенокардией, 14% пациентов с ишемической кардиомиопатией и 4% контрольных лиц. В 1980 г. в исследовании с участием 212 последовательно поступавших пациентов с ОКС при коронарной ангиографии и электрокардиографии было обнаружено, что у 30,6% пациентов имелись нормальные или почти нормальные сосуды [22]. Аналогично, в крупном исследовании GUSTO IIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb) среди пациентов с острыми коронарными синдромами (n=12 142) нормальные коронарные ангиограммы имелись у 30,5% женщин с нестабильной

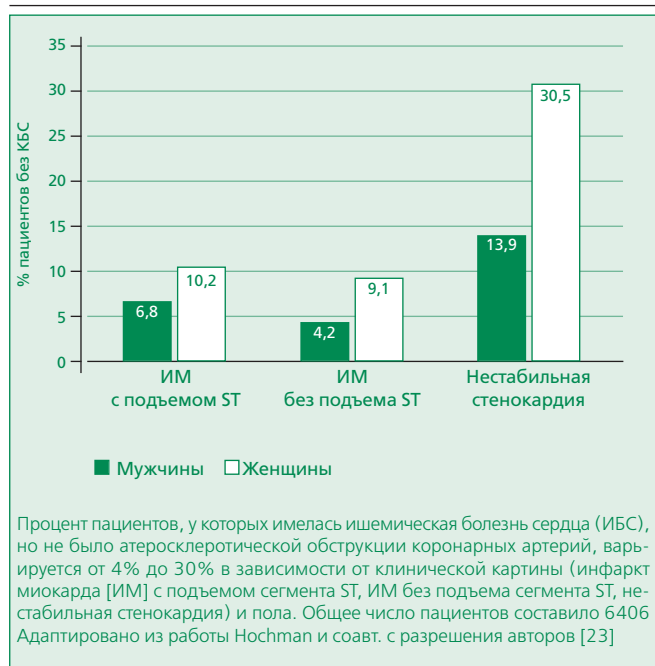


Рисунок 1. Процент пациентов, у которых имелась клиника ИБС, но не было коронарной болезни сердца (КБС)

стенокардией и у 10,2% женщин с ИМСП ST (рис. 1) [23].

Эти данные подтверждают то, что привычное представление об абсолютной связи между КБС и ИБС слишком заужено, поскольку ИБС может иметься как при наличии коронарной атеросклеротической обструкции, так и без нее. Таким образом, наличие или отсутствие атеросклеротических обструкций коронарных артерий имеет ограниченное значение в диагностике и лечении ИБС.

Устранение стенозов не всегда гарантирует устранение ишемии

Гипотеза, центрированная на бляшке, также может быть поставлена под сомнение, когда обсуждаются результаты подхода, основанного на устранении атеросклеротической обструкции КА. Большинство публикаций сходятся в том, что реваскуляризация миокарда на фоне проводимой медикаментозной терапии улучшает симптомы, хотя у многих пациентов стенокардия возвращается через 2–3 года, и не предотвращает инфаркт миокарда и смерть. В исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) ($n=2287$), в котором применяли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на фоне медикаментозной терапии, через 1 год после ЧКВ симптомы стенокардии все еще сохранялись примерно у 30% пациентов [7]. Интересно отметить, что частота развития стенокардии достоверно не отличалась от таковой у пациентов, которым не проводили процедуру реваскуляризации (рис. 2). Более того, группы пациентов

достоверно не различались по комбинированной конечной точке (смерть, инфаркт миокарда и инсульт), общей смертности, частоте госпитализаций в связи с острым коронарным синдромом и частоте инфаркта миокарда.

Патофизиологическая роль обструктивных поражений в генезе ИБС в дальнейшем была освещена в исследовании FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation), в котором 1005 пациентов с многососудистыми поражениями коронарного русла были рандомизированы в группы с проведением ЧКВ с имплантацией стентов, выделяющих лекарство, и направлялись на процедуру либо под контролем только ангиографии, либо, в зависимости от показателей парциального коронарного резерва (ПКР), в дополнение к данным ангиографии [24]. У пациентов в группе ЧКВ с определением ПКР стентирование выявленных поражений проводили, только если ПКР составляла $\leq 0,80$, тогда как у пациентов в группе ЧКВ, в зависимости от данных ангиографии, стентирование проводили при наличии любых ангиографически значимых поражений. Частота событий за первый год составила 18,3% в группе ангиографии и 13,2% — в группе ПКР ($p=0,02$). Важно отметить, что через 1 год стенокардия отсутствовала у 78% пациентов в группе ЧКВ по данным ангиографии и у 81% пациентов в группе ЧКВ по данным ПКР ($p=0,20$). Эти результаты еще больше подтверждают замечание о том, что не все обструктивные поражения КА приводят к ишемии миокарда, что является ключевым принципом парадигмы «КБС–ИБС».



Рисунок 2. Частота стенокардии после ЧКВ в исследовании COURAGE

В дополнение к этому, в недавно проведенном исследовании ($n=1212$) было обнаружено, что даже у пациентов, имевших обструктивную КБС и сердечную недостаточность, не было значимых различий по общей смертности между пациентами в группе медикаментозной терапии и пациентами с комбинацией медикаментозного лечения и проведения коронарного шунтирования [25]. Такие результаты не являются чем-то новым: крупные клинические исследования постоянно указывают на то, что реваскуляризация не оказывает влияния на прогноз, и у значительной части пациентов даже после коронарной реваскуляризации сохраняется стенокардия и результаты нагрузочных проб остаются положительными [8–14].

Эти разочаровывающие результаты в отношении контроля симптомов после реваскуляризации миокарда были приписаны ряду факторов, в том числе неполной реваскуляризации, рестенозу внутри стента и индивидуальным особенностям пациента. Тем не менее, в высокоселективной когорте из 220 пациентов, у которых были исключены любые возможные вмешивающиеся факторы, через 1 месяц после первой процедуры симптомы стенокардии и положительные результаты нагрузочных проб сохранялись у трети пациентов [6]. В исследовании BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) study ($n=407$) через 5 лет после реваскуляризации, поражения миокарда и рецидив стенокардии возникали чаще в связи с прогрессированием обструктивных поражений в ранее не леченных артериях, чем в связи с неудачной реваскуляризацией изначально гемодинамически значимых поражений [10]. Более того, недавно было показано, что ЧКВ при ОКБ не препятствует рецидиву ишемических событий в участке, подвергнутом вмешательству, как это было показано в исследовании PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) ($n=697$) [9]. В этом исследовании рецидивы основного сердечно-сосудистого события в течение 3 лет после успешно проведенной ЧКВ имелись у 20,4% пациентов. Приблизительно половина этих событий была приписана поражениям, которые были изначально оценены как незначительные поражения, и были незначительными на исходном этапе, тогда как другая половина событий возникла в месте ранее стентированного поражения.

Эти исследования определенно не отвергают пользы реваскуляризации в научно обоснованных ситуациях, таких как ИМСП ST, но они поднимают вопросы по поводу того, следует ли продолжать считать реваскуляризацию радикальным лечением хронической ИБС. Отсутствие влияния на прогноз и высокая частота рецидивов наглядно свидетельствуют о том, что процедуры реваскуляризации устраняют атеросклеротическую обструкцию, но не воздействуют на основное заболевание.

ИБС как сложный патофизиологический процесс

Патофизиологические процессы, происходящие в коронарной бляшке, вызывают огромный интерес на протяжении последних нескольких десятилетий. Как классически описано в учебниках, жировая полоска постепенно увеличивается и превращается в обструктивную атеросклеротическую бляшку, вызывающую ишемию миокарда и стенокардию. На любой стадии этого прогрессирования разрыв бляшки, ее трещина или эрозия могут привести к тромботической окклюзии и способствовать развитию острых коронарных синдромов [26]. Тем не менее, обструктивная бляшка является всего лишь одним из проявлений атеросклеротического заболевания.

Установлено, что целый ряд других механизмов атеросклероза, включая «спонтанный» тромбоз, коронарный вазоспазм, воспаление, микрососудистую дисфункцию, эндотелиальную дисфункцию и ангиогенез, также способны форсировать развитие ишемии миокарда [27–29].

В серии из 132 аутопсий сердец пациентов, умерших от причин, не связанных с ССЗ, было обнаружено, что коронарные тромбы перекрывают интиму коронарных сосудов независимо от типа и тяжести бляшки [27]. Дисфункция эндотелия, которая, как было показано, играет важную роль в развитии ИБС в связи с регуляцией сосудистого тонуса, активности тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и тромбоза, является предиктором ИБС у пациентов с обструктивным атеросклерозом или без него [30–32]. В исследовании с участием 308 пациентов, которым проводилась катетеризация сердца, были независимо спрогнозированы острые сердечно-сосудистые события на основании эндотелиальной дисфункции эпикардиальных артерий и микрососудистого русла как у пациентов с нормальными коронарными артериями, так и у пациентов с коронарными окклюзиями [32]. Воспаление также является важнейшим компонентом этого патологического процесса. Макрофаги, образовавшиеся из моноцитов, и Т-лимфоциты вырабатывают и секретируют молекулы медиаторов, такие как цитокины, хемоцины, факторы роста, ферменты и дезинтегрины, которые активируют эндотелиальные клетки, повышают сосудистую реактивность и вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток и приводят к прогрессированию поражений [30]. В частности, было показано, что С-реактивный белок в плазме является одним из факторов риска ИБС у мужчин среднего возраста без ИБС, и его уровни были повышены у пациентов со стенокардией независимо от наличия обструктивных поражений [33,34]. Наконец, вазомоторная дисфункция, которая традиционно считается предшественником атеросклероза, как было показано, является независимым предиктором ИБС у

женщин как с минимальным стенозом эпикардиальных артерий и подозрением на ишемию, так и без них [35].

Женщины представляют популяцию пациентов, у которых признаки ИБС как многофакторного заболевания представлены наиболее четко [28]. По сути, несмотря на более низкую степень коронарного атеросклероза, уровень заболеваемости и смертность от ИБС у женщин такие же, как и у мужчин [36]. У этой категории пациентов заболеваемость и смертность, связанные с ИБС, служат движущей силой в изучении других причин ишемии миокарда. В свете этих умозаключений, коронарная микрососудистая дисфункция при хронической стенокардии почти всегда считается заболеванием женщин.

Таким образом, большое число фактов подтверждают то, что обструктивный атеросклероз не является ни достаточной, ни необходимой причиной ИБС, а всего лишь — одним из компонентов сложного патофизиологического процесса. Хотя эти механизмы редко принимаются во внимание в клинической практике, несколько других причин ИБС упоминаются в общепринятом определении инфаркта миокарда [37], а также в недавнем обзоре рекомендаций по лечению острого коронарного синдрома [38].

Смена парадигмы патогенеза ИБС

Учитывая противоречия, связанные с подходом, ориентированным на центральную роль обструктивной бляшки, представляется вполне обоснованным сдвиг парадигмы в сторону многофакторного характера ИБС. Наше внимание должно быть сфокусировано на мик-

рососудистом русле, где начинается ишемия миокарда, и на кардиомиоците. Если в центре этой модели разместить кардиомиоцит, то все потенциальные патологические воздействия, которые могут привести к нестабильной стенокардии, острому инфаркту миокарда и внезапной смерти, могут быть учтены, начиная с обструктивного атеросклероза, также включая воспаление, эндотелиальную дисфункцию, микрососудистую дисфункцию, дисфункцию тромбоцитов, тромбоз и вазомоторную дисфункцию (рис. 3).

Соответственно, в диагностике и стратегии лечения нам следует сфокусироваться скорее на ишемии миокарда, чем на обструктивном коронарном атеросклерозе. Парциальный коронарный резерв — ценный инвазивный инструмент оценки гемодинамической значимости обструкций эпикардиальных артерий. Время до развития депрессии сегмента ST при нагрузке, степень и выраженность депрессии сегмента ST, тяжесть и протяженность дефектов перфузии при сцинтиграфии миокарда позволяют провести независимую оценку ишемии миокарда, которую нельзя игнорировать при отсутствии значимого стеноза (ложноположительный результат) или воспринимать как само собой разумеющееся при наличии значимого стеноза (ложноотрицательный результат).

В повседневной практике такое смещение фокуса может иметь большое значение как в выявлении механизмов, ответственных за ишемию, и применении специфических методов лечения для каждого пациента, так и в разработке стратегий, позволяющих защитить



Рисунок 3. Предлагаемое изменение парадигмы патогенеза ИБС

кардиомиоциты от ишемического повреждения, независимо от причинного механизма [39,40].

Заключение

Большой объем доказательств окончательно убеждает в том, что обструкция коронарной артерии — всего лишь один из элементов сложного многофакторного патофизиологического процесса, который приводит к ИБС, и что наличие обструктивных поражений у пациентов с ИБС не обязательно играет ведущую роль. Очевидно, что необходим всеобъемлющий подход

для совершенствования профилактических и терапевтических стратегий и уменьшения заболеваемости и смертности. Для достижения такого результата мы предлагаем пересмотреть существующий подход, чтобы принимать во внимание не только коронарные сосуды, но и кардиомиоциты.

Благодарность

Авторы благодарят Helene Dassule, PhD за редакторскую поддержку.

Литература

- Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48–55.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44–122.
- Gruntzig A, Hirzel H, Goebel N, et al. Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences [article in German]. *Schweiz Med Wochenschr* 1978;108:1721–3.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886–95.
- Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, et al. Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:801–9.
- Marzilli M, Huqi A, Morrone D. Persistent angina: the Araba Phoenix of cardiology. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10 Suppl 1: 27–32.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–16.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–70.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–35.
- Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:766–74.
- Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743–51.
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177–84.
- Deligonul U, Vandormael MG, Shah Y, Galan K, Kern MJ, Chaitman BR. Prognostic value of early exercise stress testing after successful coronary angioplasty: importance of the degree of revascularization. *Am Heart J* 1989;117:509–14.
- Adamu U, Knollmann D, Alrawashdeh W, et al. Results of interventional treatment of stress positive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010;105:1535–9.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-STElevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215–367.
- Lin F, Shaw LJ, Berman DS, et al. Multidetector computed tomography coronary artery plaque predictors of stress-induced myocardial ischemia by SPECT. *Atherosclerosis* 2008;197:700–9.
- Narula J, Strauss HW. The popcorn plaques. *Nat Med* 2007;13:532–4.
- McGill HC, Jr., McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000;102:374–9.
- Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:311–7.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–81.
- Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991;68:368–508.
- Marzilli M, Goldstein S, Trivella MG, Palumbo C, Maseri A. Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis: a hypothetical pathogenesis. *Am J Cardiol* 1980;45:882–6.
- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes II Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:226–32.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607–16.
- Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005;352:2524–33.
- Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary thrombosis in non-cardiac death. *Coron Artery Dis* 1993;4:751–9.
- Vaccarino V, Badimon L, Corti R, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011;90:9–17.
- Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–25.
- Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:15–26.
- Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1688–96.
- Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653–8.
- Uluçay A, Demirbag R, Yilmaz R, et al. The relationship between plasma C-reactive protein levels and presence and severity of coronary stenosis in patients with stable angina. *Angiology* 2007;58:657–62.
- Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med* 2001;161:2474–80.