

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ



Рабочая группа по ведению больных стабильной стенокардией
Европейского общества кардиологов

Члены рабочей группы: К. Fox (председатель), М. А. А. Garcia, D. Ardissimo, P. Buszman, P. G. Camici, F. Crea, C. Daly, G. de Backer, P. Hjelm Dahl, 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

Ниже приведены классы рекомендаций и уровни доказательств, на основании которых члены рабочей группы оценивали пользу и эффективность различных лечебных воздействий.

Классы рекомендаций

Класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III*	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

*Применение класса III Европейским обществом кардиологов не рекомендуется.

Уровни доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Введение

Стабильная стенокардия – это распространенная патология, которая может приводить к инвалидизации больных. Разработка новых методов диагностики и оценки прогноза в сочетании с изучением различных подходов к лечению данного заболевания требует пересмотра существующих рекомендаций [1]. В связи с этим члены рабочей группы на основании опроса многочисленных экспертов попытались разработать согласованные рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией с учетом не только эффективности и безопасности лечения, но и его стоимости и доступности. По мнению рабочей группы, эти рекомендации должны включать в себя сведения о патофизиологии и лечении стенокардии, связанной с ишемией миокарда на фоне коронарной болезни сердца, в том числе с поражением сосудов микроциркуляторного русла. В рекомендациях не обсуждаются вопросы первичной профилактики, которые уже рассматривались в других рекомендациях [2], но содержатся сведения о вторичной профилактике. Недавно опубликованные рекомендации и заключения, которые затрагивают сходные вопросы, перечислены в полной версии рекомендаций, имеющих on-line.

Определение и патофизиология

Стабильная стенокардия – это синдром, характеризующийся дискомфортом в области грудной клетки, челюсти, плеча, спины или рук, который в типичном случае возникает при физической нагрузке или эмоциональном напряжении и проходит в покое

или после приема нитроглицерина. Реже неприятные ощущения локализируются в эпигастральной области. Термином стенокардия обозначают симптомы, связанные с ишемией миокарда, хотя похожие проявления могут быть следствием заболеваний пищевода, легких или грудной клетки. Основной причиной ишемии миокарда является атеросклероз коронарных артерий, реже – гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, аортальный стеноз и другие заболевания сердца, которые в данном документе не рассматриваются.

Эпидемиология

Частота стенокардии резко увеличивается с возрастом – у женщин с 0,1-1% в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-74 лет и у мужчин с 2-5% в возрасте 45-54 лет до 10-20% в возрасте 65-74 лет. В большинстве европейских стран распространенность стенокардии составляет 20 000 - 40 000 на 1 млн населения.

Естественное течение и прогноз

Информация о прогнозе у больных стабильной стенокардией была получена в длительных проспективных популяционных исследованиях, клинических исследованиях антиангинальных средств и по данным регистров. При интерпретации и сравнении этих данных следует учитывать возможность наличия системной ошибки, связанной с отбором пациентов (selection bias). Результаты Фремингемского исследования [3,4] показали, что у больных стабильной стенокардией риск развития нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС в течение 2 лет составляет соответственно 14,3 и 5,5% у мужчин и 6,2 и 3,8% у женщин. По данным клинического изучения антиангинальных средств и/или результатов реваскуляризации, ежегодная смертность составляет 0,9-1,4% [5-9], а частота инфаркта миокарда – от 0,5% (INVEST) [8] до 2,6% (TIBET) [6] в год. Эти данные согласуются с результатами изучения регистров [10].

Однако индивидуальный прогноз у больных стенокардией может отличаться в значительных пределах (до 10 раз) в зависимости от клинических, функциональных и анатомических факторов, что подчеркивает важность тщательной оценки риска.

Диагноз и обследование больных

Больным стенокардией необходимо проводить клиническое обследование, лабораторные тесты и специальные кардиологические исследования, как неинвазивные, так и инвазивные. Их используют для подтверждения наличия ишемии миокарда у больных с предполагаемой стенокардией, идентификации сопутствующих состояний или факторов риска и

оценки эффективности лечения. На практике диагностические и прогностические исследования проводят одновременно, а многие диагностические методы позволяют получить важную информацию о прогнозе. Ниже приводятся рекомендации по использованию различных диагностических методов. Специальные исследования, которые широко применяются для стратификации риска, рассматриваются отдельно. На схеме 1 изображен алгоритм обследования больных с клиническими проявлениями стенокардии.

Симптомы

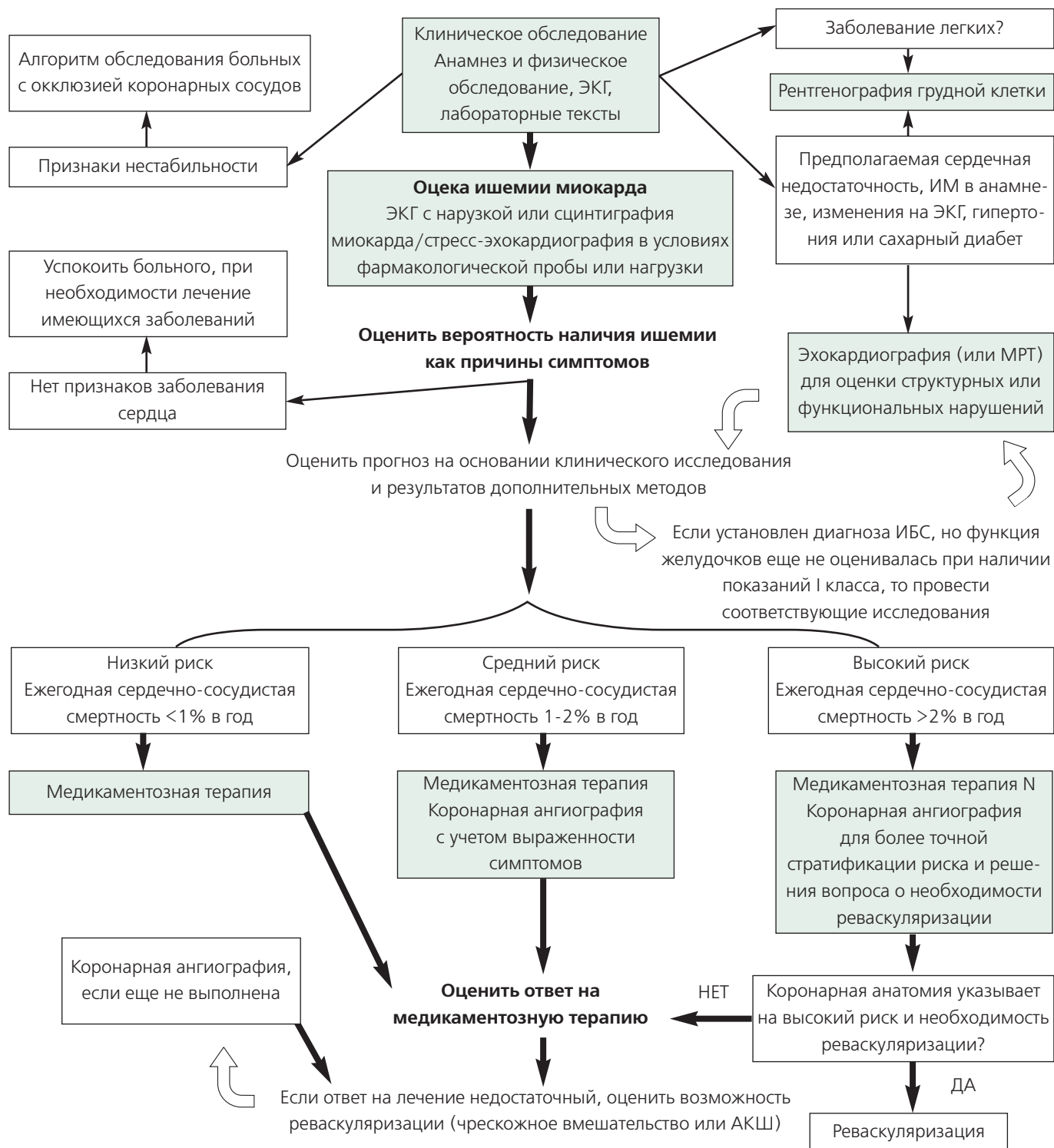
Основой диагностики стенокардии остается тщательное изучение анамнеза. У большинства больных диагноз может быть установлен на основании клинических проявлений, хотя для подтверждения его и оценки тяжести состояния необходимы физическое обследование и объективные тесты.

Характеристики дискомфорта, связанного с ишемией миокарда (стенокардии), подробно описаны и могут быть разделены на 4 категории: локализация, характер, длительность и связь с нагрузкой и другими факторами, которые вызывают появление или уменьшение симптомов. При ишемии миокарда дискомфорт обычно локализуется за грудиной, однако может возникать и в других областях – от эпигастрия до нижней челюсти или зубов, между лопатками или в руке, кисти и пальцах. Больные обычно описывают свои ощущения как давление, стеснение, тяжесть, иногда жжение. Выраженность дискомфорта варьируется в широких пределах и не зависит от тяжести стеноза коронарных артерий. Стенокардия может сопровождаться чувством нехватки воздуха, а также другими симптомами, такими как утомление, тошнота, беспокойство или чувство надвигающейся смерти.

В большинстве случаев дискомфорт сохраняется не более 10 мин или чаще даже меньше. Важной характеристикой стенокардии является ее связь с физической нагрузкой или эмоциональным напряжением. Симптомы обычно нарастают при увеличении нагрузки, например, при ходьбе в гору или против ветра, и исчезают в течение нескольких минут после устранения причины приступа. Классической особенностью является возникновение стенокардии после переизбытка или рано утром. Прием нитратов под язык быстро купирует стенокардию. Сходного эффекта можно добиться при разжевывании капсул нифедипина.

Боли, не связанные с ишемией миокарда (кардиалгии), не имеют типичных характеристик, описанных выше. Они локализируются в левой половине грудной клетки, более ограниченные и сохраняются в течение нескольких часов или даже дней. Кардиалгии

Схема 1. Алгоритм обследования больных стенокардией



не снимаются нитроглицерином (хотя он может оказаться эффективным в случае спазма пищевода) и могут возникнуть при пальпации. В таких случаях следует исключать заболевания других органов.

Предложенные ранее определения типичной и атипичной стенокардии [11] приведены в табл. 1. При сборе анамнеза важно выделить больных нестабильной стенокардией, которая может быть след-

ствием разрыва атеросклеротической бляшки. У таких больных имеется высокий риск развития острого коронарного синдрома. Выделяют 3 варианта нестабильной стенокардии: (1) стенокардия покоя, т.е. типичная по описанию и локализации боль, которая возникает в покое и сохраняется более длительно – до 20 мин; (2) быстро прогрессирующая стенокардия – нарастание тяжести, интенсивности стенокар-

Таблица 1. Клиническая классификация болей в груди

Типичная стенокардия (определенная)	Наличие 3 критериев: типичный дискомфорт за грудиной (по описанию и длительности); связь дискомфорта с физической нагрузкой или эмоциональным напряжением; проходит в покое и/или после приема нитроглицерина.
Атипичная стенокардия (вероятная)	Наличие 2 из перечисленных выше критериев: боль, не связанная с ишемией миокарда; наличие не более одного из перечисленных критериев или их отсутствие.

дии и снижение пороговой физической нагрузки в течение 4 нед или менее; (3) вновь возникшая стенокардия, сопровождающаяся значительным ограничением обычной физической активности в течение 2 мес. Подходы к обследованию и лечению больных нестабильной стенокардией рассматриваются в рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом.

Тяжесть стенокардии оценивают на основании выраженности симптомов, например, по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (табл. 2) [12]. Для определения степени функциональных нарушений и ответа на лечение используют и другие классификации, такие как индекс активности Дьюка [13] и сиэттлский вопросник [14], которые

Таблица 2. Классификация стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества

Класс	Выраженность симптомов
I	Обычная активность не вызывает стенокардию. Боли возникают только при значительной или длительной нагрузке
II	Небольшое ограничение обычной активности. Стенокардия появляется при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, после еды, в холодную погоду, при эмоциональном напряжении или в первые несколько часов после пробуждения.
III	Значительное ограничение обычной физической активности. Стенокардия возникает при спокойной ходьбе по ровному месту или подъеме по лестнице на один пролет.
IV	Невозможность выполнения какой-либо физической нагрузки, или стенокардия покоя.

могут быть более информативными с точки зрения оценки прогноза [15].

При обследовании больного с подозрением на стенокардию необходимо исключить наличие артериальной гипертензии, порока сердца и гипертрофической кардиомиопатии обструктивного типа. Следует рассчитать индекс массы тела (ИМТ) и измерить окружность талии, чтобы исключить метаболический синдром [16,17]. При обследовании целесообразно обращать внимание на проявления некоронарных сосудистых заболеваний, которые могут протекать бессимптомно, и других сопутствующих заболеваний. Непосредственно во время приступа ишемии миокарда или сразу после него может выслушиваться III или IV тон. Во время ишемии может развиваться митральная недостаточность. Однако подобные симптомы неспецифичны.

Лабораторные тесты

Лабораторные исследования помогают установить возможные причины ишемии миокарда, выявить сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие состояния, а также определить прогноз.

Развитию ишемии миокарда могут способствовать снижение уровня гемоглобина или заболевания щитовидной железы. Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением уровня гемоглобина позволяет получить прогностическую информацию [18]. У всех больных стенокардией рекомендуется определять сывороточный уровень креатинина для оценки функции почек. При наличии признаков нестабильности целесообразно определить маркеры повреждения миокарда, такие как тропонин или МВ-фракция креатинкиназы. Их повышение указывает на наличие острого коронарного синдрома. Повторение указанных исследований обычно не требуется.

У всех больных с предполагаемой ИБС, в том числе стенокардией напряжения, необходимо исследовать липидный профиль, включая общий холестерин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) и уровень триглицеридов, чтобы оценить сердечно-сосудистый риск и необходимость лечения. Исследование липидного профиля и уровня глюкозы следует периодически повторять, чтобы определить эффективность лечения, а также выявить вновь развившийся сахарный диабет (если он ранее отсутствовал). В настоящее время нет данных, которые позволили бы дать рекомендации по поводу того, как часто следует повторять анализы крови. По мнению экспертов, это следует делать ежегодно. Больным с очень высокими уровнями липидов или глюкозы показаны более частые анализы для оценки результатов лечения.

Гликемия натощак и после нагрузки глюкозой и повышение уровня HbA1c являются независимыми факторами риска. Ожирение и особенно метаболический синдром позволяют предсказать развитие нежелательных исходов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у пациентов без каких-либо признаков заболевания сердца. Диагноз метаболического синдрома устанавливают на основании измерения окружности талии (или ИМТ), артериального давления (АД), уровня ЛПВП, триглицеридов и гликемии натощак. Его наличие имеет прогностическое значение и дополняет стандартные сердечно-сосудистые факторы риска [19].

В последние годы большой интерес вызвало изучение дополнительных лабораторных показателей, таких как субфракции холестерина (АпоА и АпоВ), гомоцистеин, липопротеин (а), параметры гемостаза [20], а также маркеры воспаления, в частности С-реактивный белок [21,22]. Однако уровни маркеров воспаления изменчивы и могут оказаться ненадежными предикторами неблагоприятных исходов в отдаленные сроки [23]. Недавно было показано, что важным предиктором смертности является уровень NT-BNP (мозговой натрийуретический пептид), прогностическое значение которого не зависит от возраста, фракции выброса и стандартных факторов риска [24]. В настоящее время нет данных о том, что модификация указанных параметров способна улучшить результаты современных стратегий лечения, особенно с учетом стоимости и доступности указанных методов. Тем не менее, они могут оказаться полезными в определенных случаях, например, измерение параметров гемостаза при отсутствии других факторов риска у больного с перенесенным инфарктом миокарда [25] илиотягощенным анамнезом по ИБС. Необходимо дальнейшее изучение перечисленных факторов риска.

Рекомендации по лабораторному обследованию больных стенокардией

Класс I (все больные)

- (1) Уровни липидов натощак, включая общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и триглицериды (В)*
- (2) Гликемия натощак (В)
- (3) Общий анализ крови, включая определение гемоглобина и лейкоцитарной формулы (В)
- (4) Уровень креатинина (С)

Класс I (при наличии клинических показаний)

- (1) Маркеры повреждения миокарда с признаками нестабильности или острого коронарного синдрома (А)
- (2) Показатели функции щитовидной железы (С)

Класс IIa

- (1) Пероральная проба с нагрузкой глюкозой (В)

Класс IIb

- (1) Высокочувствительный С-реактивный белок (В)
- (2) Липопротеин (а), АпоА и АпоВ (В)
- (3) Гомоцистеин (В)
- (4) HbA1c (В)
- (5) NT-BNP

Рекомендации по лабораторному обследованию в динамике

Класс IIa

- (1) Липидный профиль и гликемия натощак ежегодно (С)

* Здесь и далее: А, В, С – уровни доказательств (см. стр. 71)

Рентгенография грудной клетки

Рентгенографию часто проводят больным с предполагаемым заболеванием сердца. Однако у больных стабильной стенокардией этот метод не имеет диагностического значения и не позволяет стратифицировать риск. Рентгенография грудной клетки показана только при наличии признаков сердечной недостаточности, порока сердца или заболевания легких. Наличие кардиомегалии, застоя крови в легких, увеличения предсердий и кальциноза сердца имеет прогностическое значение.

Рекомендации по рентгенографии грудной клетки у больных стенокардией

Класс I

- (1) Рентгенография грудной клетки показана при наличии симптомов сердечной недостаточности (С)
- (2) Рентгенография грудной клетки обоснована при наличии признаков поражения легких (В)

Неинвазивные исследования

В данном разделе обсуждаются неинвазивные методы, которые используют с диагностической целью и для оценки эффективности лечения, в то время как методы стратификации риска рассматриваются в следующем разделе. Диагностические методы редко изучаются в рандомизированных исследованиях, поэтому использованы результаты нерандомизированных исследований и их мета-анализов.

ЭКГ в покое

Всем больным стенокардией необходимо зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Следует подчеркнуть, что даже у больных тяжелой стенокардией изменения на ЭКГ в покое часто отсутствуют, что не исключает диагноз ишемии миокарда. Однако на ЭКГ могут быть выявлены признаки коронарной болезни сердца, например, перенесенный инфаркт миокарда

или нарушения реполяризации. ЭКГ может оказаться более информативной, если ее регистрируют во время приступа боли. В этом случае можно выявить смещение сегмента ST при ишемии миокарда или признаки поражения перикарда. Регистрация ЭКГ во время приступа боли особенно показана, если предполагается наличие вазоспазма. На ЭКГ можно обнаружить и другие изменения, такие как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), блокада ножки пучка Гиса, синдром преждевременного возбуждения желудочков, аритмии или нарушения проводимости. Их наличие помогает установить возможную причину боли, определить план дальнейшего обследования и лечения. ЭКГ в покое имеет важное значение для стратификации риска (см. ниже). Польза регулярной регистрации ЭКГ в динамике убедительно не доказана. Она может быть обоснована, если врач пытается снять ЭКГ во время приступа боли, или при изменении функционального класса больного.

Рекомендации по регистрации ЭКГ в покое у больных стенокардией

Класс I (все больные)

- (1) ЭКГ в покое при отсутствии приступа стенокардии (С)
- (2) ЭКГ во время приступа боли (если возможно) (В)

Рекомендации по повторной регистрации ЭКГ в динамике

Класс IIb

- (1) Повторная регистрация ЭКГ в динамике при отсутствии изменений состояния больного (С)

ЭКГ с нагрузкой

Проба с нагрузкой является более чувствительным и специфичным методом диагностики ишемии миокарда, чем ЭКГ в покое. Учитывая доступность и невысокую стоимость, пробу с нагрузкой считают методом выбора при обследовании больных с подозрением на стабильную стенокардию. Диагностическое значение пробы изучалось в многочисленных исследованиях и мета-анализах [26-29]. Если использовать депрессию сегмента ST в качестве критерия положительной пробы, то ее чувствительность и специфичность в диагностике коронарной болезни сердца составляют 23-100% (в среднем 68%) и 17-100% (в среднем 77%) соответственно. В большинстве исследований пробу проводили больным, у которых отсутствовали существенные изменения на ЭКГ в покое и не проводилась антиангинальная терапия (или она была прекращена перед пробой). ЭКГ с нагрузкой не информативна при блокаде левой ножки пучка Гиса, электрокардиостимулятора и синдроме Вольфа-Пар-

кинсона-Уайта. Результаты пробы чаще оказываются ложноположительными у больных с ГЛЖ, нарушениями электролитного состава, нарушениями внутрижелудочковой проводимости и при лечении сердечными гликозидами. Кроме того, проба с нагрузкой менее чувствительна и специфична у женщин [30].

Результаты пробы следует интерпретировать с учетом вероятности наличия коронарной болезни сердца, которую оценивают на основании клинических данных, а также распространенности заболевания в исследуемой выборке [31]. Вероятность наличия ИБС зависит от возраста и пола, а также характера имеющихся симптомов.

Результаты пробы с нагрузкой оценивают на основании не только изменений ЭКГ, но и уровня переносимой физической нагрузки, степени увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД, скорости восстановления ЧСС после прекращения нагрузки и клинических проявлений [32]. Высказывалось предположение, что изучение связи между изменениями сегмента ST и ЧСС позволяет повысить диагностическую надежность теста [33], хотя это может оказаться не так при наличии симптомов [34].

Пробу с нагрузкой можно проводить только после тщательного анализа симптомов и физического обследования, а также регистрации ЭКГ в покое. ЭКГ с нагрузкой не следует проводить больным тяжелым аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией, хотя с осторожностью она может быть выполнена и у части таких пациентов.

Необходимо фиксировать причины прекращения пробы и симптомы, которые в этот момент определялись (включая их тяжесть), а также измерять время до появления изменений на ЭКГ и/или симптомов, общую продолжительность нагрузки, изменения АД и ЧСС, распространенность и выраженность изменений на ЭКГ, их динамику после прекращения нагрузки, восстановление ЧСС после нагрузки. При проведении пробы в динамике для количественного анализа симптомов можно использовать шкалу Борга, что облегчает сравнение полученных результатов [35].

Причины прекращения пробы с нагрузкой

1. Появление симптомов, например, боли, усталости, одышки или перемежающейся хромоты.
2. Сочетание симптомов (например, боли) с выраженными изменениями сегмента ST.
3. Безопасность больного
 - а) выраженная депрессия сегмента ST (>2 мм; если депрессия сегмента ST составляет 4 мм или более, то это является абсолютным показанием к прекращению пробы);
 - б) подъем сегмента ST ≥ 2 мм;
 - в) выраженная аритмия;

- г) стойкое снижение систолического АД более чем на 10 мм рт. ст.;
 - д) высокая артериальная гипертензия (систолическое АД более 250 мм рт. ст. или диастолическое АД более 115 мм рт. ст.).
4. Достижение максимальной частоты сердечных сокращений также может служить основанием для прекращения пробы у больных с прекрасной переносимостью нагрузки, у которых отсутствуют признаки усталости (решение принимает врач по своему усмотрению).

В некоторых случаях результаты пробы с нагрузкой оказываются неубедительными, например, если у больного не достигнуто по крайней мере 85% от максимальной частоты сердечных сокращений при отсутствии симптомов ишемии, если он не может выполнить адекватную нагрузку из-за ортопедических проблем или заболеваний других органов, а также при наличии неспецифических изменений на ЭКГ. За исключением тех случаев, когда вероятность коронарной болезни сердца очень низкая (менее 10%), таким больным следует провести альтернативное неинвазивное исследование. «Нормальные» результаты пробы у больных, получающих антиангинальные средства, не исключают наличие выраженного стеноза коронарных артерий [36]. С диагностической целью исследование целесообразно проводить у пациентов, не принимающих противоишемические препараты, хотя это может оказаться невозможным или небезопасным.

Пробу с нагрузкой используют также для оценки эффективности антиангинальной терапии или реваскуляризации и определения переносимой физической нагрузки, однако целесообразность ее регулярного выполнения в динамике специально не изучалась.

Рекомендации по проведению пробы с физической нагрузкой у больных стенокардией

Класс I

- (1) Пробу следует проводить при наличии симптомов стенокардии и средней/высокой вероятности коронарной болезни сердца (с учетом возраста, пола и клинических проявлений) за исключением тех случаев, когда проба не может быть выполнена из-за непереносимости нагрузки или наличия изменений на ЭКГ в покое (B)

Класс IIb

- (1) Наличие депрессии сегмента ST в покое ≥ 1 мм или лечение дигоксинном (B)
- (2) Низкая вероятность наличия коронарной болезни сердца (менее 10%) с учетом возраста, пола и характера клинических проявлений (B)

Рекомендации по проведению пробы с физической нагрузкой в динамике у больных стабильной стенокардией

Класс IIb

- (1) Проба с нагрузкой в динамике при отсутствии изменений состояния больного (C).

Стресс-эхокардиография и сцинтиграфия миокарда

Хорошо изученными методами диагностики коронарной болезни сердца являются эхокардиография и сцинтиграфия миокарда, которые могут проводиться в условиях физической нагрузки или фармакологических проб. Их прогностическое и диагностическое значение изучалось в многочисленных исследованиях. Новые методы, такие как магнитно-резонансная томография, чаще всего используют с применением фармакологических проб, а не физической нагрузки.

Стресс-тесты имеют преимущества перед стандартной ЭКГ с нагрузкой по информативности в диагностике коронарной болезни сердца (табл. 3), в том числе у больных с изменениями на ЭКГ в покое и у пациентов, не способных выполнить нагрузку. Кроме того, они позволяют точнее определить распространенность и локализацию ишемии миокарда. Их чаще применяют у больных, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях или аортокоронарное шунтирование, учитывая более высокую надежность в определении локализации ишемии миокарда. У больных с ангиографически подтвержденным умеренным стенозом коронарных артерий наличие признаков ишемии миокарда позволяет предсказать риск неблагоприятных исходов, в то время как отрицательные результаты стресс-теста указывают на низкую вероятность их развития.

Стресс-эхокардиография. Стресс-эхокардиография является альтернативой «классической» пробе с

Таблица 3. Методы диагностики стабильной стенокардии

Исследование	Диагноз коронарной болезни сердца	
	чувствительность, %	специфичность, %
ЭКГ с нагрузкой	68	77
Эхокардиография с нагрузкой	80-85	84-86
Сцинтиграфия миокарда с нагрузкой	85-90	70-75
Эхокардиография с добутамином	40-100	62-100
Эхокардиография с вазодилататорами	56-92	87-100
Сцинтиграфия миокарда с вазодилататорами	83-94	64-90

нагрузкой и используется для оценки наличия, локализации и распространенности ишемии миокарда. Перед пробой с физической нагрузкой, которую обычно проводят на велоэргометре, целесообразно провести эхокардиографию в покое. Во время пробы изображения регистрируют на каждой ступени и пике нагрузки, что может быть технически сложным [37]. Чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии в диагностике коронарной болезни сердца составляют 53-90 и 70-100% соответственно. По данным мета-анализов, в целом чувствительность и специфичность этого метода равны 80-85% и 84-86% соответственно [38-41]. Для улучшения визуализации региональных нарушений сократимости миокарда в последние годы используют контрастные агенты [42]. Еще более перспективным методом исследования является тканевая доплер-эхокардиография.

Последний метод позволяет количественно оценить региональную скорость сокращения миокарда. Использование его дало возможность значительно улучшить информативность стресс-эхокардиографии [43], в том числе на более ранних этапах развития коронарной болезни сердца. Количественный характер метода снижает вариабельность результатов и степень субъективности их интерпретации. Тканевый доплеровский метод дополнит современные ультразвуковые методы диагностики ишемии миокарда и будет способствовать повышению точности и воспроизводимости исследования. Имеются также данные о том, что тканевая доплер-эхокардиография может повысить прогностическое значение стресс-теста [44].

Перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой. Для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) с нагрузкой на велоэргометре или тредмиле чаще всего используют таллий-201 и технеций-99m. SPECT в настоящее время практически заменила стандартную перфузионную сцинтиграфию миокарда, так как первый метод позволяет лучше оценить локализацию и распространенность ишемии и получить более качественное изображение. Накопление радиоактивного фармпрепарата отражает состояние кровоснабжения миокарда. Гиперперфузия характеризуется уменьшением накопления радиоактивной метки при стрессовой пробе по сравнению с состоянием покоя. Повышенное ее накопление в области легочных полей свидетельствует о наличии тяжелой и распространенной коронарной болезни сердца. SPECT является более чувствительным и специфичным методом диагностики, чем ЭКГ с нагрузкой. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с нагрузкой составляют 70-98% и 40-90% соответственно (в среднем 85-90 и 70-75%) [40,41,45,46].

Фармакологические пробы. Проба с физической нагрузкой (если возможна) является более физиологичным и предпочтительным методом воспроизведения ишемии миокарда, однако могут быть использованы и фармакологические пробы. Перфузионная сцинтиграфия миокарда или эхокардиография в условиях фармакологической пробы показаны больным, которые не могут выполнить адекватную нагрузку. Выделяют 2 варианта пробы: (1) инфузия коротко действующего симпатомиметика, такого как добутамин в возрастающей дозе, который вызывает увеличение потребности миокарда в кислороде и имитирует эффект физической нагрузки; (2) инфузия коронарных вазодилаторов (например, аденозина или дипиридамола), которые вызывают феномен обкрадывания (увеличение перфузии миокарда в участках, кровоснабжаемых неизмененными артериями, и отсутствие сходных изменений или даже уменьшение перфузии при наличии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий).

В целом фармакологические пробы безопасны и хорошо переносятся. Перед назначением вазодилаторов (аденозина или дипиридамола) необходимо убедиться в том, что больной не принимает дипиридабол в качестве антиагреганта или с другими целями. В течение 12-24 ч перед пробой не следует принимать кофеин, так как он нарушает метаболизм указанных препаратов. Аденозин может вызвать бронхоспазм у больных астмой, поэтому в таких случаях следует применять добутамин. Диагностическая информативность сцинтиграфии миокарда и эхокардиографии в условиях фармакологической пробы или пробы с физической нагрузкой является сопоставимой. Чувствительность и специфичность эхокардиографии с добутамином составляет 40-100 и 62-100% соответственно, сцинтиграфии миокарда с вазодилатором – 56-92 и 87-100% [39,40]. Чувствительность и специфичность SPECT с аденозином при диагностике коронарной болезни сердца составляет 83-94% и 64-90% соответственно [40].

В целом показания к стресс-эхокардиографии и стресс-сцинтиграфии (с нагрузкой или в условиях фармакологической пробы) являются очень похожими. Выбор метода зависит от его доступности и опыта исследователей. Преимуществом стресс-эхокардиографии перед перфузионной сцинтиграфией миокарда является более высокая специфичность, возможность более тщательного изучения анатомии и функции сердца, более высокая доступность и меньшая стоимость, а также отсутствие облучения. Однако по крайней мере у 5-10% больных не удается получить адекватное изображение. Разработка методов количественного анализа эхокардиографических изображений, таких как тканевая доплер-эхо-

кардиография, будет способствовать повышению надежности результатов исследования.

Хотя стресс-эхокардиография и сцинтиграфия миокарда по информативности имеют преимущества перед ЭКГ с нагрузкой, тем не менее они ассоциируются со значительными затратами. Эти методы имеют важное значение при обследовании больных с низкой вероятностью наличия коронарной болезни сердца, прежде всего женщин [47,48], при неубедительных результатах ЭКГ с нагрузкой, при выборе места для реваскуляризации миокарда и оценки ишемии после реваскуляризации [49,50].

Описание методов выявления жизнеспособного миокарда выходит за рамки настоящих рекомендаций, однако недавно рабочая группа Европейского общества кардиологов опубликовала рекомендации по диагностике гибернирующего миокарда [51]. Хотя стресс-эхокардиография и сцинтиграфия миокарда позволяют оценить изменения локализации и распространности ишемии миокарда на фоне лечения, тем не менее повторное их выполнение при отсутствии динамики клинических проявлений не рекомендуется.

Рекомендации по проведению стресс-эхокардиографии и сцинтиграфии миокарда у больных стабильной стенокардией

Класс I

- (1) Наличие изменений на ЭКГ в покое, блокады левой ножки пучка Гиса, депрессии сегмента ST более 1 мм, электрокардиостимулятора или синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, которые не позволяют интерпретировать результаты ЭКГ с нагрузкой (B)
- (2) Неоднозначные результаты ЭКГ с нагрузкой при приемлемой ее переносимости у больного с невысокой вероятностью коронарной болезни сердца, если диагноз вызывает сомнение (B)

Класс IIa

- (1) Определение локализации ишемии миокарда перед реваскуляризацией миокарда (чрескожным вмешательством на коронарных артериях или аортокоронарным шунтированием) (B).
- (2) Альтернатива ЭКГ с нагрузкой при наличии соответствующего оборудования, персонала и средств (B).
- (3) Альтернатива ЭКГ с нагрузкой при низкой вероятности наличия коронарной болезни сердца, например, у женщин с атипичной болью в груди (B).
- (4) Оценка функционального значения умеренного стеноза коронарных артерий, выявленного при ангиографии (C).

- (5) Определение локализации ишемии миокарда при выборе метода реваскуляризации у больных, которым проведена ангиография (B).

Рекомендации по применению эхокардиографии или сцинтиграфии миокарда с фармакологической пробой у больных стабильной стенокардией

Класс I, IIa и IIb

Перечисленные выше показания, если больной не может выполнить адекватную нагрузку.

Магнитно-резонансная томография. Магнитно-резонансная томография (МРТ) в сочетании с инфузией добутина может быть использована для выявления нарушений сократимости стенки левого желудочка, вызванных ишемией. По сравнению со стресс-эхокардиографией метод позволяет получить более качественные изображения [52]. Хотя перфузионная МРТ находится пока на стадии изучения, продемонстрированы ее преимущества перед рентгеновской коронарной ангиографией, позитронной эмиссионной томографией и SPECT.

Недавно применение МРТ для изучения региональной сократимости стенки левого желудочка и перфузии миокарда было отнесено к рекомендациям II класса (это означает, что метод позволяет получить важную информацию и часто информативен) [53].

Эхокардиография в покое

Двухмерная и доплеровская эхокардиография в покое позволяет исключить другие заболевания сердца, например, пороки клапанов [54] или гипертрофическую кардиомиопатию [55], и исследовать функцию желудочков [38]. Только с диагностическими целями эхокардиографию проводят у больных с шумами в сердце, клиническими или электрокардиографическими ЭКГ-проявлениями гипертрофической кардиомиопатии или перенесенного инфаркта миокарда и признаками сердечной недостаточности. МРТ также может быть использована для выявления структурных изменений сердца и изучения его функции, однако этот метод менее доступен.

Разработка тканевой доплер-эхокардиографии расширила возможности изучения диастолической функции [56,57], однако прогностическое значение изолированной диастолической дисфункции недостаточно изучено, а целесообразность ее лечения не доказана. Оценка функции левого желудочка имеет очень важное значение для стратификации риска. В этом случае эхокардиография (или альтернативные методы) имеет значительно более широкий спектр показаний.

Рекомендации по проведению эхокардиографии у больных стенокардией

Класс I

- (1) Аускультативные изменения, указывающие на наличие порока клапанов сердца или гипертрофическую кардиомиопатию (B)
- (2) Признаки сердечной недостаточности (B)
- (3) Перенесенный инфаркт миокарда (B)
- (4) Блокада левой ножки пучка Гиса, зубцы Q или другие значимые патологические изменения на ЭКГ (C)

Амбулаторное мониторирование ЭКГ. Холтеровское мониторирование ЭКГ позволяет выявить признаки ишемии миокарда при повседневной активности [58], однако этот метод обычно не позволяет получить важную дополнительную диагностическую и прогностическую информацию по сравнению с пробой с нагрузкой [59,60]. Амбулаторное мониторирование ЭКГ может оказаться более информативным при подозрении на вазоспастическую стенокардию. И, наконец, этот метод позволяет выявить серьезные нарушения ритма сердца. Амбулаторное мониторирование ЭКГ в динамике больным стабильной стенокардией не рекомендуется.

Рекомендации по проведению амбулаторного мониторирования ЭКГ у больных стенокардией

Класс I

- (1) Стенокардия, сопровождающаяся нарушениями ритма (B)

Класс IIa

- (1) Подозрение на вазоспастическую стенокардию (C)

Неинвазивные методы изучения кальциноза и анатомии коронарных артерий

Компьютерная томография. Электронно-лучевая и мультиспиральная компьютерная томография (МКТ) являются информативными методами выявления и оценки распространенности кальциноза коронарных артерий. Площадь и плотность кальцифицированных бляшек чаще всего определяют с помощью индекса Agatston [61], который вычисляют с использованием специального программного обеспечения. В популяционных исследованиях наличие кальция в коронарных артериях позволяло идентифицировать пациентов, у которых выше риск коронарной болезни сердца, однако широкое применение МКТ для оценки кальциноза коронарных артерий у больных стабильной стенокардией не рекомендуется [62,63].

Сокращение времени регистрации изображений и увеличение разрешающей способности электронно-лучевой и мультиспиральной МКТ позволили

проводить коронарную ангиографию после внутривенного введения контрастных средств [64]. С точки зрения неинвазивного изучения коронарных артерий более перспективной является мультиспиральная МКТ. Предварительные исследования продемонстрировали высокую разрешающую способность метода и возможность определения состояния стенки артерий и атеросклеротических бляшек. Чувствительность и специфичность КТ ангиографии в диагностике коронарной болезни сердца составили 95 и 98% соответственно (16 срезов) [65]. При увеличении числа срезов до 64 чувствительность и специфичность составили 90-94 и 95-97% соответственно, а отрицательное предсказательное значение метода – 93-99% [66,67]. МКТ может найти применение у больных с низкой вероятностью коронарной болезни сердца (менее 10%) при неоднозначных результатах функциональных проб (ЭКГ с нагрузкой, стресс-эхокардиографии или сцинтиграфии миокарда).

Рекомендации по применению МКТ ангиографии у больных стабильной стенокардией

Класс IIb

- (1) Низкая вероятность наличия коронарной болезни сердца в сочетании с неоднозначными результатами ЭКГ с нагрузкой, стресс-эхокардиографии или сцинтиграфии миокарда (C)

Магнитно-резонансная ангиография (МРТ). Как и в случае МКТ, усовершенствование МРТ делает ее неинвазивной альтернативой коронарной ангиографии [53]. Однако в настоящее время ее используют только с исследовательскими целями, в то время как широкое диагностическое применение МРТ у больных стабильной стенокардией не рекомендуется.

Инвазивные методы изучения анатомии коронарных артерий

Коронарная ангиография

Коронарную ангиографию обычно проводят для установления диагноза и выбора метода лечения. Неинвазивное обследование позволяет с достаточной определенностью оценить вероятность наличия стеноза коронарных артерий и решить вопрос о целесообразности проведения коронарной ангиографии с целью дальнейшей стратификации риска. Однако ангиография может быть противопоказана из-за серьезных сопутствующих заболеваний, а результаты ее иногда являются неоднозначными. После перенесенной остановки сердца и угрожающей жизни аритмии важное значение для выбора тактики ведения больного имеет определенная информация о наличии или отсутствии коронарной болезни сердца [68,69]. Кроме того, неинвазивные методы не позволяют определить возможность реваскуляризации

миокарда, целями которой могут быть уменьшение симптомов, а также улучшение прогноза. Коронарная ангиография играет фундаментальную роль в обследовании больных стабильной стенокардией. С помощью этого метода можно получить надежную информацию об анатомическом состоянии коронарных артерий, выбрать метод лечения (медикаментозная терапия или реваскуляризация миокарда) и определить прогноз. Частота серьезных осложнений при диагностической катетеризации составляет 1-2%, а суммарная частота смерти, инфаркта миокарда или инсульта – около 0,1-0,2% [70].

Обычная коронарная ангиография позволяет оценить степень стеноза просвета коронарной артерии, однако другие инвазивные методы, такие как внутрисосудистая эхография, дают возможность более полной оценки поражения коронарных сосудов. Внутрисосудистая эхография, измерение скорости коронарного кровотока или внутрикоронарного давления могут быть особенно полезными у больных с умеренно выраженными изменениями. Кроме того, они облегчают выполнение чрескожного вмешательства на коронарных артериях, однако не являются обязательными методами для больных стабильной стенокардией (см. полный текст документа на www.escardio.org).

Рекомендации по проведению коронарной ангиографии с целью установления диагноза у больных стабильной стенокардией

Класс I

- (1) Тяжелая стабильная стенокардия (III-IV функционального класса по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества) и высокая вероятность наличия коронарной болезни сердца, особенно при отсутствии адекватного ответа на медикаментозную терапию (B)
- (2) Остановка сердца в анамнезе (B)
- (3) Серьезные желудочковые аритмии (C)
- (4) Раннее развитие среднетяжелой или тяжелой стенокардии после реваскуляризации миокарда (чрескожного вмешательства на коронарных артериях или аортокоронарного шунтирования)

Класс IIa

- (1) Неоднозначные или противоречивые результаты неинвазивных тестов при наличии среднего или высокого риска коронарной болезни сердца (C)
- (2) Высокий риск рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных артериях (в прогностически важной области) (C)

Стратификация риска

Отдаленный прогноз у больных стабильной стенокардией вариабельный, а подходы к лечению значительно расширились – от симптоматической терапии

до мощных и дорогостоящих методов, способных улучшить прогноз. При обсуждении вопросов стратификации риска у больных стабильной стенокардией под «риском» обычно понимают сердечно-сосудистую смерть, однако нередко в это понятие включают сердечно-сосудистую смерть и инфаркт миокарда, а в некоторых случаях и другие сердечно-сосудистые исходы. Процесс стратификации риска преследует 2 цели – (1) ответить на вопросы по поводу прогноза, которые возникают у самих больных, работодателей, страховых компаний, врачей других специальностей, занимающихся лечением сопутствующих заболеваний, и (2) выбрать адекватное лечение.

При использовании некоторых методов лечения, особенно реваскуляризации и/или интенсифицированной фармакотерапии, улучшение прогноза достигается только в определенных группах больных высокого риска, в то время как у пациентов с благоприятным прогнозом польза подобных вмешательств менее очевидна или отсутствует. В связи с этим необходимо выделять пациентов, относящихся к группе самого высокого риска, у которых наиболее вероятно польза более агрессивного лечения уже на раннем этапе обследования.

В рекомендациях по первичной профилактике критерием высокого риска является сердечно-сосудистая смертность в течение 10 лет более 5% (более 0,5% в год) [71]. Однако четкого ответа на вопрос о том, что считать высоким и низким риском у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нет [72,73]. Дополнительные проблемы создают трудности сравнения различных систем оценки риска в разных популяциях, определения точности индивидуальных предикторов риска и объединения различных факторов риска, которые часто изучаются по отдельности, в единую систему. С учетом постоянно изменяющихся представлений о высоком и низком риске за последние 4-5 десятилетий (когда были установлены многие факторы риска) очевидно, что преодолеть существующие проблемы не так легко.

Однако пока не разработана практическая модель оценки риска, включающая в себя все возможные аспекты стратификации риска, может быть использован альтернативный прагматичный подход, основанный на результатах клинических исследований. При интерпретации и обобщении данных необходимо учитывать возможность системных ошибок, но они все же позволяют дать оценку абсолютному риску, который может быть достигнут на фоне современной терапии даже у больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это, в свою очередь, дает возможность выделить критерии высокого, среднего и низкого риска и определить пороговые значе-

ния, необходимые для решения вопроса об инвазивных исследованиях и интенсифицированной фармакотерапии.

Частота сердечно-сосудистой смерти в исследовании PEACE [74] составила <1% в год, в то время как в выборках высокого риска, например, у больных сахарным диабетом в исследовании MICRO-HOPE [75] или в исследовании IONA [76], ежегодная сердечно-сосудистая смертность превышала 2%. В настоящих рекомендациях критерием высокого риска считается сердечно-сосудистая смертность >2% в год, среднего риска – 1-2% в год и низкого риска – <1% в год.

Ключевыми элементами стратификации риска являются клиническое обследование, результаты пробы с физической нагрузкой, функция левого желудочка и распространенность коронарного атеросклероза. Стратификация риска обычно имеет «форму» пирамиды. Всем больным необходимо проводить клиническое обследование, большинству – неинвазивные исследования с целью выявления ишемии и оценки функции левого желудочка и, наконец, отдельным пациентам – коронарную ангиографию.

Стратификация риска на основании клинических данных

История болезни и результаты физического обследования позволяют получить очень важную прогностическую информацию. На этом этапе для стратификации риска могут быть использованы ЭКГ и лабораторные тесты, перечисленные выше. Установлено, что сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром, курение и гиперхолестеринемия (нелеченная или сохраняющаяся несмотря на лечение) позволяют предсказать развитие неблагоприятных исходов у больных стабильной стенокардией и другими проявлениями коронарной болезни сердца. Неблагоприятное прогностическое значение имеют возраст, а также перенесенный инфаркт миокарда [77,78], симптомы сердечной недостаточности [77-79], характер течения стенокардии (впервые возникшая или прогрессирующая) и ее тяжесть, особенно при отсутствии ответа на лечение [80-82].

Типичная стенокардия является значимым прогностическим фактором у больных, которым проводится коронарная ангиография, хотя связь типичной стенокардии и прогноза опосредуется ее связью с распространенностью коронарного атеросклероза. Однако особенности приступов, их частота и наличие электрокардиографических изменений в покое считают независимыми предикторами смерти и инфаркта миокарда. На основании этих показателей можно рассчитать простой индекс, который позволяет предсказать неблагоприятные исходы, особенно в течение ближайшего года [80].

Индекс = течение стенокардии x (1 + частота) + изменения ST/T
 Стабильная = 0 (до 5) (6 баллов)
 Прогрессирующая = 1
 Ночная = 2
 Нестабильная = 3

Физическое обследование также помогает в оценке риска. Наличие поражения периферических сосудов (нижних конечностей или сонных артерий) указывает на повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной стенокардией. Неблагоприятными прогностическими факторами являются также симптомы сердечной недостаточности, отражающей функцию левого желудочка.

У больных стабильной стенокардией, у которых определяются изменения на ЭКГ в покое (признаки перенесенного инфаркта миокарда, блокада левой ножки пучка Гиса, ГЛЖ, атриовентрикулярная блокада II-III степени или фибрилляция предсердий), риск сердечно-сосудистых осложнений выше, чем у пациентов с нормальной ЭКГ. Нельзя исключить, что во всей популяции больных стабильной стенокардией сердечно-сосудистый риск ниже, чем во многих клинических исследованиях у больных, которым проводили ангиографию.

Рекомендации по стратификацию риска у больных стабильной стенокардией на основании результатов клинического обследования, включая ЭКГ и лабораторные методы

Класс I

- (1) Подробный анамнез и физическое обследование, включая измерение ИМТ и/или окружности талии у всех больных; полное описание симптомов, количественная оценка функциональных нарушений, медицинский анамнез и профиль сердечно-сосудистых факторов риска (B)
- (2) ЭКГ в покое у всех больных (B)

Стратификация риска с помощью стресс-тестов

Стресс-тесты могут выполняться в условиях физической нагрузки или фармакологических проб. Прогностическое значение подобных проб определяется возможностью не только выявления ишемии миокарда как таковой, но и оценки порога ее развития, распространенности и тяжести имеющихся изменений (эхокардиография и сцинтиграфия) и переносимости физической нагрузки. Стресс-тесты сами по себе недостаточны для оценки риска развития неблагоприятных исходов. Стратификация риска на основании нагрузочных проб должна быть частью клинического обследования. Результаты стресс-тестов не следует использовать изолированно от клинических данных. Таким образом, нагрузочные пробы позволяют получить дополнительную информацию о сер-

дечно-сосудистом риске, имеющемся у больного.

При наличии проявлений коронарной болезни сердца необходимо провести нагрузочные пробы для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений за исключением тех случаев, когда имеется неотложная необходимость в катетеризации сердца. Однако стресс-тесты не изучались в рандомизированных исследованиях. Выбор метода исследования основывается на результатах ЭКГ в покое, способности больного выполнить физическую нагрузку, доступности тех или иных методов.

ЭКГ с нагрузкой. ЭКГ с нагрузкой хорошо изучена и является важным инструментом стратификации риска у больных коронарной болезнью сердца. Прогностическими факторами являются переносимость физической нагрузки и клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда, возникающие при физическом напряжении. Максимальная нагрузка – это важный прогностический маркер, который лишь частично зависит от степени дисфункции желудочков в покое и при нагрузке [29,83]. Однако на нее оказывают влияние также возраст, общее физическое состояние, сопутствующие заболевания и психологическое состояние. Переносимость нагрузки оценивают на основании максимальной ее длительности, максимального уровня MET, максимальной нагрузки в ваттах, максимальной ЧСС и двойного произведения (произведения частоты сердечных сокращений и давления). У больных коронарной болезнью сердца и нормальной или незначительно сниженной функцией левого желудочка 5-летняя выживаемость выше при более высокой переносимости физической нагрузки [29,77,84-86].

В нескольких исследованиях предпринимались попытки разработки прогностического индекса, который рассчитывают на основании различных показателей переносимости физической нагрузки. Клиническое значение стресс-тестов значительно увеличивается при многофакторном анализе ряда показателей у конкретного больного, таких как ЧСС на пике нагрузки, депрессия сегмента ST, наличие стенокардии во время пробы, максимальная нагрузка и наклон сегмента ST [84,87-89].

Индекс Дьюка (Duke treadmill score – DTS) – это валидированный индекс, который рассчитывают на основании времени нагрузки, отклонения сегмента ST и возникновении стенокардии при нагрузке [84,88]. У 2/3 больных с предполагаемым диагнозом коронарной болезни сердца и значениями индекса Дьюка, указывавшими на низкий риск, 4-летняя выживаемость составила 99% (ежегодная смертность в среднем 0,25%), в то время как у 4% больных со значениями индекса, свидетельствовавшими о высоком риске, 4-летняя выживаемость равнялась

79% (ежегодная летальность 5%). Сочетанное использование результатов нагрузочных проб и клинических параметров, а также расчет прогностических индексов, таких как индекс Дьюка, оказалось эффективным подходом к стратификации больных коронарной болезнью сердца на группы высокого и низкого риска

Индекс Дьюка [88]

Время нагрузки в минутах	n
Депрессия ST в мм x 5	– n
Стенокардия, не ограничивающая пробу x 4	– n
Стенокардия, ограничивающая пробу x 8	– n

Риск	смертность в течение 1 года	
Низкий	≥5	0,25%
Средний	от 4 до –10	1,25%
Высокий	≤–11	5,25%

Стресс-эхокардиография. Стресс-эхокардиографию также можно с успехом использовать для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [41,90]. Она характеризуется очень высоким отрицательным предсказательным значением [91,92]. При отрицательном результате пробы вероятность неблагоприятных исходов (смерти или инфаркта миокарда) составляет <0,5% в год. Фактором риска является число региональных нарушений сократимости в покое и при нагрузке. Чем их больше, тем выше риск [38]. Выделение пациентов высокого риска позволяет решить вопрос о дальнейшем обследовании и/или лечении.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда. Нормальные результаты исследования с высокой вероятностью свидетельствуют о благоприятном прогнозе. В нескольких исследованиях на тысячах больных было показано, что при нормальной перфузии миокарда риск смерти или инфаркта миокарда составляет менее 1% в год, что практически соответствует уровню в общей популяции. Единственным исключением являются больные, у которых имеются высокий индекс Дьюка или выраженная дисфункция левого желудочка в покое [93].

Напротив, нарушения перфузии ассоциируются с тяжелой коронарной болезнью сердца и высоким сердечно-сосудистым риском. Большие и распространенные дефекты перфузии, возникающие при стрессовых пробах, преходящая ишемическая дилатация левого желудочка после пробы и повышенное накопление таллия-201 в легких после нагрузки или фармакологической пробы имеют неблагоприятное прогностическое значение [46,94].

Сцинтиграфия с физической нагрузкой с прогностической точки зрения более информативна, чем фармакологические пробы, учитывая возможность

получения дополнительных сведений о симптомах, переносимости нагрузки и гемодинамическом ответе на нагрузку.

Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании ЭКГ с нагрузкой (у пациентов, способных выполнить ее)

Класс I

- (1) Все больные, у которых отсутствуют изменения на ЭКГ в покое (B)
- (2) Больные стабильной коронарной болезнью сердца при значительном ухудшении симптомов (C)

Класс IIa

- (1) Значительное ухудшение симптомов после реваскуляризации миокарда (B)

Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании сцинтиграфии миокарда и эхокардиографии (у пациентов, способных выполнить нагрузку)

Класс I

- (1) Изменения на ЭКГ в покое, блокада левой ножки пучка Гиса, депрессия сегмента ST более 1 мм, электрокардиостимулятор или синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, которые не позволяют интерпретировать динамику ЭКГ при нагрузке (C)
- (2) Неоднозначные результаты ЭКГ с нагрузкой в сочетании со средней или высокой вероятностью коронарной болезни сердца (B)

Класс IIa

- (1) Ухудшение симптомов после реваскуляризации (B)
- (2) Альтернатива ЭКГ с нагрузкой при наличии соответствующих ресурсов и средств (B)

Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании сцинтиграфии миокарда или эхокардиографии с фармакологическими пробами

Класс I

- (1) Больные, не способные выполнить нагрузку

Другие показания I и II класса к стресс-тестам (сцинтиграфии миокарда и эхокардиографии) у больных, способных выполнить нагрузку, если проведение нагрузочных проб невозможно в связи с отсутствием соответствующих методов.

Стратификация риска на основании функции желудочков

Самым мощным предиктором выживаемости в отдаленные сроки является функция левого желудочка. У больных стабильной стенокардией смертность увеличивается по мере снижения фракции выброса левого желудочка. При фракции выброса в покое

<35% ежегодная смертность превышает 3% [77,79,95,96]. Результаты длительного наблюдения (регистр CASS) показали, что 72% случаев смерти наблюдались у 38% больных с дисфункцией левого желудочка или тяжелой коронарной болезнью сердца. 12-летняя выживаемость больных с фракцией выброса >50, 35-49 и <35% составила 73, 54 и 21% соответственно ($p < 0,0001$). Функция желудочков позволяет получить дополнительную информацию о коронарной анатомии.

Клиническое обследование, как указано выше, дает возможность выделить больных сердечной недостаточностью, у которых значительно выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако распространенность бессимптомной дисфункции левого желудочка является достаточно высокой [97-99] и в 2 раза превышает частоту застойной сердечной недостаточности. Основным фактором риска ее развития является ИБС.

Размеры желудочков имеют важное прогностическое значение, которое превосходит таковое результатов нагрузочных проб у больных стабильной стенокардией (при 2-летнем наблюдении) [100]. В исследовании у больных артериальной гипертонией без стенокардии использование эхокардиографии для изучения структуры и функции желудочков позволило пересмотреть риск (с низкого/среднего на высокий) у 37% больных [101]. В Европейских рекомендациях по ведению больных артериальной гипертонией предлагается проводить эхокардиографию [102]. Особого внимания требуют больные сахарным диабетом. Эхокардиография у пациентов с сахарным диабетом и стенокардией позволяет выявить ГЛЖ и оценить диастолическую и систолическую функции левого желудочка. Таким образом, оценка функции желудочков является желательной при стратификации риска у больных стабильной стенокардией. Выявление гипертрофии левого желудочка (с помощью эхокардиографии или МРТ) и определение его функции имеют особое значение для больных артериальной гипертонией или сахарным диабетом. В большинстве других случаев выбор метода анализа функции желудочков зависит от результатов других тестов, которые уже выполнены или планируются, и уровня сердечно-сосудистого риска. Например, у больного, которому проводится сцинтиграфия миокарда, функцию левого желудочка можно оценить с помощью этого метода без дополнительных исследований. Если больному назначена коронарная ангиография на основании низкой переносимости физической нагрузки при отсутствии перенесенного инфаркта миокарда или других показаний к эхокардиографии, то систолическую функцию можно исследовать во время ангиографии.

Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании эхокардиографических показателей функции желудочков

Класс I

- (1) Эхокардиография в покое у больных с инфарктом миокарда в анамнезе, симптомами сердечной недостаточности или изменениями на ЭКГ в покое (B)
- (2) Эхокардиография в покое у больных артериальной гипертонией (B)
- (3) Эхокардиография в покое у больных сахарным диабетом (C)

Класс IIa

- (1) Эхокардиография в покое у больных с нормальной ЭКГ в покое при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе, если не планируется коронарная ангиография (C)

Стратификация риска на основании коронарной ангиографии

Несмотря на ограничения коронарной ангиографии (невозможность выявления уязвимых бляшек, которые могут привести к развитию острого коронарного синдрома), распространенность, тяжесть и локализация стеноза коронарных артерий имеют важное прогностическое значение у больных стенокардией [79,95,103,104].

Существует несколько прогностических индексов, которые использовали для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Самым простым и распространенным подходом является выделение стеноза одной, двух, трех артерий и главного ствола левой коронарной артерии. В регистре CASS 12-летняя выживаемость на фоне медикаментозной терапии у пациентов с неизмененными коронарными артериями составила 91%, у больных с поражением одного сосуда – 74%, двух – 59% и трех – 50% ($p < 0,001$) [96]. У больных выраженным стенозом главного ствола коронарной артерии, получающих фармакотерапию, прогноз неблагоприятный. Наличие тяжелого проксимального стеноза левой передней нисходящей артерии также значительно снижает выживаемость. Пятилетняя выживаемость у больных со стенозом трех коронарных артерий в сочетании со стенозом проксимальной части передней нисходящей артерии более 95% составила 54% против 79% у больных с атеросклерозом трех коронарных артерий, но без сужения передней нисходящей артерии [104].

При адекватном применении неинвазивные пробы позволяют достаточно информативно оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Это прежде всего касается больных, у которых имеет-

ся низкая вероятность тяжелой коронарной болезни сердца. Если расчетная ежегодная сердечно-сосудистая смертность составляет $\leq 1\%$, то применение ангиографии для выделения пациентов, у которых возможно улучшение прогноза, нецелесообразно. Напротив, исследование оправдано, если риск смерти от сердечно-сосудистых причин превышает 2% в год. Решение о проведении ангиографии при наличии промежуточного риска (расчетная сердечно-сосудистая смертность 1-2% в год) принимают с учетом различных факторов, включая симптомы, функциональное состояние, образ жизни, профессию, сопутствующие заболевания и ответ на начальную терапию.

На фоне возрастания интереса населения и средств массовой информации к медицинским технологиям и расширения доступа в интернет и другим источникам информации больные часто имеют достаточно сведений о возможных методах исследования и подходах к лечению своего заболевания. При этом врач должен в полной мере информировать пациента о возможном риске и потенциальной пользе того или иного вмешательства (или ее отсутствии) и помочь ему сделать правильный выбор. Некоторые больные по-прежнему предпочитают медикаментозное лечение или сомневаются в диагнозе, несмотря на достаточное число доказательств. Коронарную ангиографию не следует проводить больным стабильной стенокардией, которые отказываются от инвазивного лечения, предпочитают избежать реваскуляризации, не являются кандидатами на чрескожное вмешательство на коронарных артериях или аорто-коронарное шунтирование, а также пациентам, у которых реваскуляризация не приведет к улучшению качества жизни.

Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании коронарной ангиографии

Класс I

- (1) Больные, у которых имеется высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений по данным неинвазивных тестов, даже при наличии легкой или среднетяжелой стенокардии (B)
- (2) Тяжелая стабильная стенокардия (функциональный класс III по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества), особенно при отсутствии адекватного ответа на фармакотерапию (B)
- (3) Стабильная стенокардия у больных, у которых планируются большие операции, особенно на сосудах (операции при аневризме аорты, аорто-фemorальное шунтирование, каротидная эндартерэктомия), при наличии среднего или высокого риска по данным неинвазивных тестов (B)

Класс IIa

- (1) Неоднозначные или противоречивые результаты неинвазивных тестов (C)
- (2) Высокий риск рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных артериях, если реваскуляризация проводилась в прогностически важной области (C)

Рекомендации по применению различных исследований у больных стабильной стенокардией и их информативность с точки зрения установления диагноза и оценки прогноза приведены в табл. 4 и 5.

Особые ситуации: стенокардия при “неизмененных” коронарных артериях

У значительной части больных, особенно женщин, которым проводится коронарная ангиография для уточнения причины боли в груди, отсутствуют значимые изменения коронарных артерий [105]. В таких случаях особенности боли позволяют рассматривать 3 возможности: (1) неангинальная боль, (2) атипичная стенокардия, в том числе вазоспастическая, (3) сердечный синдром Х.

Синдром Х

Клиническая картина. Хотя нет общепринятого определения синдрома Х, его классическая картина предполагает наличие 3 признаков [106]:

- (1) типичная стенокардия, возникающая при нагрузке ($\pm$ стенокардия или одышка в покое)
- (2) положительный результат ЭКГ с нагрузкой или других стресс-тестов
- (3) нормальные коронарные артерии

Боли возникают часто, а приступы стенокардии обычно регистрируют несколько раз в неделю, однако течение ее является стабильным. Следовательно, синдром Х напоминает стабильную стенокардию. Однако клинические проявления у больных с синдромом Х очень вариабельные, а помимо стенокардии напряжения могут наблюдаться и приступы стенокардии покоя [107]. У части больных с синдромом Х удается продемонстрировать наличие микрососудистой дисфункции; это состояние называют “микрососудистой стенокардией” [108].

У пациентов с болью в груди и “нормальными” коронарными артериями часто определяется артериальная гипертензия, сочетающаяся и не сочетающаяся с гипертрофией желудочков. Гипертоническое сердце характеризуется эндотелиальной дисфункцией [109], ГЛЖ, интерстициальным и периваскулярным фиброзом с диастолической дисфункцией [110], изменениями ультраструктуры миокарда и коронарного русла [111] и снижением коронарного резерва

[112]. Вместе или отдельно эти изменения ухудшают коронарный кровоток и могут вызвать стенокардию. В таких случаях основное значение имеет контроль артериальной гипертензии, позволяющий восстановить функциональную и структурную целостность сердечно-сосудистой системы [113].

Прогноз. Хотя риск смерти у больных с синдромом Х низкий [114], тем не менее заболеваемость у них высокая [115,116]. Пациенты часто отмечают длительные боли в груди и нуждаются в повторных госпитализациях [117]. Имеются данные о том, что выявление эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом Х позволяет идентифицировать пациентов, у которых выше риск развития атеросклероза коронарных артерий [118] и хуже прогноз, чем считалось ранее [116].

Диагноз синдрома Х

Синдром Х может быть диагностирован, если у больного стенокардией напряжения имеются нормальные или несуженные коронарные артерии на ангиограмме, но определяются признаки ишемии миокарда при физической нагрузке (депрессия сегмента ST на ЭКГ, дефекты перфузии миокарда на сцинтиграммах). В таких случаях стенокардию следует дифференцировать от кардиалгий, связанных с нарушением моторики пищевода, фибромиалгией и остеохондритом. С помощью адекватных провокационных проб необходимо исключить спазм коронарных артерий. Критерием эндотелиальной дисфункции может служить уменьшение дилатации эпикардиальной коронарной артерии в ответ на введение ацетилхолина. Провокационная проба с ацетилхолином выполняет двойную функцию, позволяя исключить вазоспазм и выявить эндотелиальную дисфункцию, которая может ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом. В определенных ситуациях, например, при наличии распространенного дефекта перфузии или очага асинергии стенки левого желудочка и ангиографически измененной артерии, возможно проведение интракоронарной эхографии для исключения обструктивных изменений сосуда. Необходимо подчеркнуть, что прогноза благоприятный при отсутствии эндотелиальной дисфункции. Пациента следует информировать о доброкачественном течении заболевания.

Рекомендации по обследованию больных с классической триадой синдрома Х

Класс I

- (1) Эхокардиография в покое у больных стенокардией и нормальными или неокклюзированными коронарными артериями с целью выявления гипертрофии желудочков и/или диастолической дисфункции (C).

Таблица 4. Рекомендации по неинвазивному обследованию больных стабильной стенокардией

Показатель	Диагноз		Прогноз	
	класс	уровень	класс	уровень
Лабораторные тесты				
Общий анализ крови, креатинин	I	C	I	B
Гликемия натощак	I	B	I	B
Липидный профиль натощак	I	B	I	B
СРБ, гомоцистеин, ЛП (a), АпоА, АпоВ	IIb	B	IIb	B
ЭКГ				
Начальное обследование	I	C	I	B
Во время приступа стенокардии	I	B		
Периодический контроль при последующих визитах	IIb	C	IIb	C
Амбулаторное мониторирование ЭКГ				
Предполагаемая аритмия	I	B		
Предполагаемая вазоспастическая стенокардия	IIa	C		
Предполагаемая стенокардия при нормальной пробе с нагрузкой	IIa	C		
Рентгенография грудной клетки				
Предполагаемая сердечная недостаточность или аускультативные изменения	I	B	I	B
Предполагаемое заболевание легких	I	B		
Эхокардиография				
Предполагаемая сердечная недостаточность, аускультативные изменения, изменения на ЭКГ, зубцы Q, блокада ножки пучка Гиса, изменения ST	I	B	I	B
Инфаркт миокарда в анамнезе			I	B
Артериальная гипертензия или сахарный диабет	I	C	I	B/C
Средний или низкий риск, если не планируется альтернативное исследование для оценки функции левого желудочка			IIa	C
ЭКГ с нагрузкой				
Метод выбора при первичном обследовании, если больной может выполнить нагрузку и возможна интерпретация ЭКГ	I	B	I	B
Значительное ухудшение симптомов у больного ИБС			I	B
Исследование в динамике, если достигнут контроль стенокардии	IIb	C	IIb	C
Стресс-эхокардиография или сцинтиграфия миокарда				
Первичное обследование, если невозможна интерпретация ЭКГ	I	B	I	B
Неоднозначные результаты ЭКГ с нагрузкой (при адекватной ее переносимости)	I	B	I	B
Стенокардия после реваскуляризации	IIa	B	IIa	B
Определение локализации ишемии перед планируемой реваскуляризацией	IIa	B		
Оценка функции желудочков при умеренном стенозе при ангиографии	IIa	C		
Фармакологические пробы				
Неспособность выполнить нагрузку	I	B	I	B
Неоднозначные результаты пробы с нагрузкой из-за плохой ее переносимости	I	B	I	B
Оценка жизнеспособного миокарда	IIa	B		
Наличие соответствующих условий	IIa	B	IIa	B
Неинвазивная КТ-ангиография				
Низкая вероятность наличия болезни и неоднозначные или положительные результаты стресс-теста	IIb	C		

Класс IIb

(1) Интракоронарная ангиография с провокационной ацетилхолиновой пробой для оценки эндотелийзависимого коронарного резерва и исключения вазоспазма (с).

Класс IIb

(1) Интракоронарная эхография, измерение коронарного резерва или фракционного коронарного резерва для исключения скрытой обструкции, если ангиографические данные демонстрируют наличие изменений, а не полностью нормальных

Таблица 5. Рекомендации по реваскуляризации у больных стабильной стенокардией

Показатель	Улучшение прогноза*		Уменьшение симптомов**		Исследования
	класс	уровень	класс	уровень	
Чрескожное вмешательство (при наличии анатомических показаний и после адекватной стратификации риска и обсуждения с больным)					
Стенокардия I-IV функционального класса, не отвечающая на медикаментозную терапию, + стеноз одной коронарной артерии			I	A	ACME, MASS
Стенокардия I-IV функционального класса, не отвечающая на медикаментозную терапию, + поражение нескольких артерий (без диабета)			I	A	RITA 2, VA-ACME
Стабильная стенокардия с минимальными симптомами (I функциональный класс) + поражение 1, 2 или 3 коронарных артерий при наличии объективных признаков распространенной ишемии	IIb	C			ACIP
АКШ при наличии анатомических показаний и после адекватной стратификации риска и обсуждения с больным					
Стенокардия + стеноз главного ствола левой коронарной артерии	I	A	I	A	CASS, European Coronary Surgery Study, VA Study, мета-анализ Yusuf
Стенокардия + стеноз 3 артерий и объективные признаки распространенной ишемии	I	A	I	A	
Стенокардия + стеноз 3 артерий и низкая функция левого желудочка	I	A	I	A	
Стенокардия + стеноз 2 артерий, включая проксимальную часть передней нисходящей артерии	I	A	I	A	
Стенокардия I-IV функционального класса + поражение нескольких артерий у больного диабетом	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-I, SoS, ARTs, Yusuf et al., Hoffman et al.
Стенокардия I-IV функционального класса + поражение нескольких артерий у больного без диабета			I	A	
Стенокардия I-IV функционального класса, не отвечающая на лечение, + стеноз проксимальной части левой нисходящей артерии			I	B	MASS
Стенокардия I-IV функционального класса, не отвечающая на лечение, + стеноз одной артерии (но не передней нисходящей)			IIb	B	
Стенокардия I функционального класса + стеноз 1, 2 или 3 артерий в сочетании с объективными признаками распространенной ишемии	IIb	C			ACIP
* Влияние на смертность, сердечную или сердечно-сосудистую смертность или смертность в сочетании с развитием инфаркта миокарда; ** изменения функционального класса стенокардии, времени до развития стенокардии при пробе с физической нагрузкой на тредмиле, повторные госпитализации по поводу стенокардии или другие показатели, отражающие функциональную активность или качество жизни.					

коронарных артерий, и стресс-тесты для идентификации распространенных очагов ишемии (C)

Вазоспастическая/вариантная стенокардия

Клиническая картина. У больных вариантной или вазоспастической стенокардией наблюдаются боли типичной локализации, которые возникают в

покое, но обычно отсутствуют или возникают редко при физической нагрузке. Нитраты обычно быстро купируют боль. Для описания таких симптомов используют термин «вазоспастическая» или «вариантная» стенокардия, а также стенокардия Принцметала [119]. Стенокардия покоя, сочетающаяся с высокой толерантностью к физической нагрузке, может ассоциироваться с тяжелым стенозом коронарных арте-

рий без признаков вазоспазма. При отсутствии признаков коронарного атеросклероза или коронарноспазма и ишемии миокарда необходимо исключить другие причины боли в сердце.

У значительного числа больных вазоспастической стенокардией определяется стенозирующий коронарный атеросклероз. В таких случаях вазоспастическая стенокардия может сочетаться со стенокардией напряжения. Причинами вазоспазма могут быть курение, нарушения состава электролитов (калий, магний), кокаин, холод, аутоиммунные заболевания, гипервентиляция и инсулинорезистентность.

Естественное течение и прогноз. Прогноз вазоспастической стенокардии зависит от распространенности коронарной болезни сердца. Смерть и инфаркт миокарда нечасто развиваются у больных, у которых отсутствуют ангиографические признаки стенозирующего коронарного атеросклероза [120]. Коронарная смертность у таких пациентов составляет около 0,5% в год [121], однако при сочетании спазма со стенозом прогноз хуже [122].

Диагноз вазоспастической стенокардии

ЭКГ. На ЭКГ во время вазоспазма обычно определяется подъем сегмента ST [119]. В других случаях выявляют депрессию сегмента ST [123], однако иногда изменения сегмента ST вообще отсутствуют [124,125]. Учитывая быстрое купирование приступов, зарегистрировать их на ЭКГ бывает трудно. Повторное суточное мониторирование ЭКГ помогает зафиксировать сдвиги сегмента ST, наблюдающиеся у таких больных [126].

Коронарная ангиография. Хотя наличие подъема сегмента ST во время приступа стенокардии и отсутствие изменений на ангиограмме делает диагноз вариантной стенокардии высоко вероятным, тем не менее, в хуже документированных случаях

он может вызывать сомнения. Кроме того, отсутствует общепринятое определение коронарного вазоспазма.

Спонтанный спазм коронарных артерий при ангиографии у больных с предполагаемой вазоспастической стенокардией наблюдают редко. В связи с этим для подтверждения наличия вазоспазма часто используют провокационные пробы. Гипервентиляция и холодная проба характеризуются низкой чувствительностью в диагностике коронарноспазма [127]. В большинстве центров вводят ацетилхолин в коронарные артерии [128], хотя сходные результаты могут быть получены с помощью провокационной пробы с эргоновином [129,130]. Проведение провокационных проб без коронарографии или у больных с выраженным стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий не рекомендуется.

Рекомендации по диагностике вазоспастической стенокардии

Класс I

- (1) ЭКГ во время приступа (по возможности) (B)
- (2) Коронарная ангиография у больных с характерными приступами стенокардии и изменениями сегмента ST, которые проходят под влиянием нитратов и/или антагонистов кальция, для оценки поражения коронарных сосудов (B)

Класс IIa

- (1) Интракоронарные провокационные пробы для идентификации коронарноспазма у больных с клиническими его проявлениями, если при ангиографии отсутствуют изменения или определяется нестенозирующий коронарный атеросклероз (B)
- (2) Амбулаторное мониторирование ЭКГ для выявления сдвигов сегмента ST (C).

(окончание в следующем номере)

Литература

1. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18:394-413.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, 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.
3. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29: 154-163.
4. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993;88:2548-2555.
5. Juul-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.
8. 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.
9. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. 7 year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-1170.
10. Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). *Eur Heart J* 1989;10: 292-303.
11. Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-575.
12. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:522-523.
13. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;64:651-654.
14. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:333-341.
15. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106:43-49.
16. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-1250.
17. 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 Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136-141.
18. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-1643.
19. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004;58:614-618.
20. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349:462-466.
21. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294.
22. Pearson AT. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-892.
23. Bogaty PBJ, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischaemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165:221-226.
24. Kragelund CGB, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *NEJM* 2005;352:666-675.
25. Andreotti F, Becker FC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005;111:1855-1863.
26. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
27. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-666.
28. Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991;6:536-546.
29. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592-1597.
30. Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, Bourassa MG. Non-invasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:8-16.
31. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-1358.
32. Lauer SM. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin* 2001;19:401-414.
33. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, Smith DR, Stoker JB, Whitaker W, Mary DA, Linden RJ. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982;48:311-320.
34. Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:457-481.
35. Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand Suppl* 1981;644:43-45.
36. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993;14:969-988.

37. Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, DTHooge J, Di Salvo G, Pierre-Justin G, Claus P, Rademakers F, Herregods MC, Fraser AG, Pierard LA, Bijmens 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 Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862-879.
39. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;9:411-426.
40. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, 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.
42. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, Kuecherer H. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004;94:1225-1231.
43. Madler CF, Payne N, 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.
46. 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.
50. Shapira I, Heller I, Kornizky Y, Topilsky M, Isakov A. The value of stress thallium-201 single photon emission CT imaging as a predictor of outcome and long-term prognosis after CABG. *J Med* 2001;32:271-282.
51. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:815-836.
52. Nagel EL, Bocksch HB, Klein W, Vogel C, Frantz U, Ellmer E, Dreyse A, Fleck S. Noninvasive diagnosis of ischemia induced wall motion abnormalities with the use of high dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763-770.
53. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25:1940-1965.
54. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993;106:54-56.
55. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-130.
56. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005;91:681-695.
57. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1334-1342.
58. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallen EF, Tomlinson CW, Gent M. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:65-70.
59. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-1277.
60. Mulcahy D, Knight C, Patel D, Curzen N, Cunningham D, Wright C, Clarke D, Purcell H, Sutton G, Fox K. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995;16:317-324.
61. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832.
62. 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.
68. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-1633.

69. Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Bootsma M, van Erven L, van der Wall EE, Schalij MJ. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. *Am J Cardiol* 2003;91:785-789.
70. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75-83.
71. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, 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.
74. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
75. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
76. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275.
77. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, Fisher LD, Tristani F. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:772-779.
78. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60:1259-1269.
79. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-430.
80. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20-26.
81. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984;54:988-993.
82. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, Muhlbauer LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118:81-90.
83. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991;122:1423-1431.
84. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-853.
85. Dagenais GR, Rouleau JR, Christen A, Fabia J. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation* 1982; 65:452-456.
86. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y, Behar VS, Wallace AG, McCants CB, Rosati RA. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischaemic heart disease. *Circulation* 1978;57:64-70.
87. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, Kawaguchi T, Lehmann K, Ribisl PM, Thomas R et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:689-695.
88. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793-800.
89. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D, Atwood JE. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from 6000 consecutive referred male patients. *Chest* 2001; 120: 1003-1013.
90. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83-90.
91. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, 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? *Circulation* 1997;96:137-147.
92. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, Zoghbi WA. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679-2686.
93. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.
94. Brown AK. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83: 363-381.
95. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO Jr, Mullin S, Fray D, Killip T III. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66:562-568.
96. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-2657.
97. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350:829-833.
98. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, Appel J, Jacobsen J, Atar D, Hildebrandt P. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003;89:1422-1429.
99. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-455.
100. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532-540.
101. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-1314.
102. The European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
103. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-1180.

104. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-2025.
105. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery study. *Circulation* 1982;66:III16-III23.
106. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-376.
107. Cosin-Sales JC, Pizzi S, Brown JC, Kaski. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1468-1474.
108. Cannon RO III, Epstein SE. 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, Mishiyo 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, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-388.
120. MacAlpin NR. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1011-1017.
121. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996; 17:1015-1021.
122. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 2003; 67:1029-1035.
123. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Imai S, Aizawa Y. Correlation between arteriographic and 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.