



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

SINDROAMELE CORONARIENE CRONICE

Protocol clinic național
(ediția V)

PCN-74

Chișinău, 2023

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 28.11.2022, proces verbal nr.4

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății nr.98 din 15.02.2023

Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Sindroamele coronariene cronice”

Sumarul recomandărilor	3
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	7
A.1 Diagnostic	7
A.2. Codul bolii	7
A.3. Utilizatori.....	7
A.5. Data elaborării protocolului	7
A.6. Data actualizării protocolului.....	7
A.7. Data revizuirii prptocolului.....	7
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului.....	7
A.9. Definițiile folosite în document.....	8
A.10. Informație epidemiologică.....	10
A.11. Istorie naturală și pronostic	10
B. PARTEA GENERALĂ	11
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară (AMP)(medicii de familie).....	11
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	12
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	14
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	16
C.1.1. Sindroamele coronariene cronice. Algoritmul de evaluare.....	16
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	30
C.2.1. Sindromul coronarian cronic	30
C.2.1.1. Factorii de risc pentru SCC	30
C.2.1.2. Angina pectorală tipică. Simptome și semne	30
C.2.1.3. Diagnostic diferențial. Durerea non-anginoasă	31
C.2.1.4. Pacienții cu insuficiență cardiacă nou instalată sau cu funcție ventriculară stângă scăzută ...	31
C.2.1.5. Pacienții cu diagnostic de sindrom coronarian cronic de lungă durată	33
C.2.1.6. Pacienții cu simptome stabilizate la <1 an de la un sindrom coronarian acut sau pacienții cu revascularizare recentă.....	33
C.2.1.7. Pacienții la >1 an după diagnosticul initial sau după revascularizare	33
C.2.2. Angină fără boală obstructivă a arterelor coronare epicardice.....	34
C.2.2.1. Angina microvasculară	35
C.2.2.1.1 Stratificarea riscului	35
C.2.2.1.2 Diagnosticul.....	35
C.2.2.1.3. Tratamentul	36
C.2.2.2. Angina vasospastică	36
C.2.2.2.2. Tratamentul	37
C.2.2.3. Ischemia miocardică silențioasă.....	38
C.2.3. Sindroame coronariene cronice în circumstanțe specifice	38
C.2.3.1. Comorbidități cardiovasculare	38
C.2.3.1.1. Hipertensiunea arterială	38
C.2.3.1.2. Boala cardiacă valvulară (inclusiv implantarea percutană de valvă aortică programată)	39
C.2.3.1.3. După transplant cardiac.....	39
C.2.3.2. Comorbidități non-cardiovasculare.....	40
C.2.3.2.1. Cancerul.....	40
C.2.3.2.2. Diabetul zaharat.....	40
C.2.3.2.3. Boala cronică de rinichi	41
C.2.3.2.4. Vârștnicii.....	41
C.2.3.3.5. Sexul.....	42
C.2.2.2.6. Pacienții cu angină refractară.....	42
C.2.4. Tratament	43
C.2.4.1. Managementul pacienților cu afectare coronariană.....	43

<i>C.2.4.1.1. Modificarea stilului de viață și controlul factorilor de risc</i>	44
<i>C.2.4.1.2. Tratamentul farmacologic</i>	47
<i>C.2.4.1.3. Revascularizarea miocardică în SCC</i>	61
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	64
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	64
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	64
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale, municipale ..	65
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de cardiologie ale spitalelor municipale și republicane	65
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	66
ANEXA 1. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN Sindroamele coronariene cronice	68
BIBLIOGRAFIE	71

Sumarul recomandărilor

O schimbare conceptuală importantă este modificarea titlului noului protocol, care se referă la “Sindroamele coronariene cronice” (SCC), față de protocolul precedent în care se aborda “angina coronariană stabilă”. Sintagma „sindroame coronariene cronice” caracterizează mai bine procesul dinamic și progresiv al aterosclerozei, care evoluează cu perioade stabile și instabile, unele fiind asimptomatice. Evoluția procesului aterosclerotic poate să fie destabilizată, stabilizată sau chiar ameliorată de numeroși factori, cum sunt de exemplu modificările stilului de viață sau tratamentul farmacologic și / sau de revascularizare.

Tot din punct de vedere conceptual, protocolul clasifică cele mai frecvente prezentări sau „scenarii clinice” ale SCC, întâlnite mai ales în ambulatoriu și asupra cărora se concentrează diagnosticul și tratamentul:

- pacienți cu angină pectorală și suspiciune de boală coronariană ischemică (BCI);
- pacienți cu insuficiență cardiacă nou instalată/ disfuncție ventriculară stângă și BCI;
- pacienți asimptomatici și simptomatici cu simptome stabilizate la <1 an după diagnosticul inițial de BCI sau revascularizare;
- pacienți asimptomatici și simptomatici cu simptome stabilizate la > 1 an după diagnosticul inițial de BCI sau revascularizare;
- pacienți cu angină pectorală și suspiciune de boală vasospastică sau microvasculară;
- subiecți asimptomatici la care BCI este detectată la screening.

O altă schimbare majoră de concept este evaluarea probabilității pre-test a BCI. În protocolul precedent probabilitatea pre-test a BCI se baza pe diferite variabile: caracteristicile durerii toracice, sexul și vârsta. În anul 2019 a fost însă publicată o analiză a studiilor clinice recente care a demonstrat că probabilitatea pre-test de BCI este semnificativ supraestimată dacă se folosește acest model de probabilitate. Din acest motiv, pentru a reduce numărul de teste diagnostice inutile, în protocolul actual s-a alcătuit un nou set de probabilitate pretest, care include în plus o coloană pentru pacienții care au dispnee determinate de BCI fără angină. Din rezultatele diferitelor studii a rezultat că pacienții cu o probabilitate pre-test mai mică de 15% după noul model de probabilitate au o evoluție favorabilă, cu un risc de mortalitate sau de infarct miocardic mai mic de 1%/an.

Pe lângă probabilitatea pretest de BCI bazată pe simptome, vârstă și sex, protocolul actual recomandă să fie luată în considerație prezența factorilor de risc cardiovasculari. Acești factori pot modifica probabilitatea pre-test inițială și împreună cu aceasta determină ”probabilitatea clinică de BCI”. S-a dovedit că prezența factorilor de risc (de ex. fumatul, diabetul, hipertensiunea arterială, dislipidemia), modificările electrocardiografice în repaus sau în timpul efortului, disfuncția ventriculară stângă indusă de ischemie și prezența calcificărilor coronariene ameliorează diagnosticul de BCI comparativ cu variabilele independente ale probabilității pre-test.

Un concept revizuit al protocolului subliniază rolul crucial al implementării unui stil de viață sănătos și al altor acțiuni de prevenție care scad riscul de evenimente cardiovasculare și de mortalitate.

Prevenția secundară trebuie să cuprindă modificarea stilului de viață prin dietă, exerciții fizice și renunțarea la fumat. Pentru implementarea acestei strategii în cadrul sistemelor de sănătate sunt necesare însă eforturile unor echipe multidisciplinare care să ofere pacienților informații sistematic și să existe o bună comunicare.

O nouă recomandare se referă la selectarea testelor adecvate pentru diagnosticul BCI pe baza probabilității clinice a bolii – scăzută, intermediară sau crescută. Pacienții cu probabilitate foarte mare pre-test care au simptome refractare la terapia medicală, au angină tipică cu prag scăzut de efort sau au disfuncție ventriculară stângă datorată probabil BCI ar trebui să beneficieze direct de angiografie coronariană (de preferat prin abord radial), dacă nu au comorbidități severe care să le limiteze durata de viață. Angiografia este recomandată și la pacienții cu risc crescut în vederea revascularizării, chiar dacă simptomele sunt ușoare sau absente. În stenozele coronariene severe (> 90%) se recomandă revascularizarea. La pacienții cu stenoze coronariene cuprinse între 50-90% sau care au boală multivasculară, se recomandă evaluarea severității hemodinamice a stenozei prin rezerva fracțională de flux (iwFFR/FFR). Astfel, prin coronarografie electivă completată cu evaluarea iwFFR/FFR s-a schimbat strategia de management la 30% – 50% dintre pacienții cu BCI. Prin urmare, coronarografia cu determinarea rezervei fracționale de flux reprezintă o recomandare de clasă I la pacienții cu probabilitate clinică ridicată de BCI, pentru stratificarea riscului cardiovascular, deoarece revascularizarea ameliorează prognosticul și simptomele incomplet controlate de tratamentul medical.

La bolnavii care au o probabilitate clinică intermediară de BCI, (moderat-scăzută sau moderat-crescută), pot fi utilizate fie testele neinvazive funcționale de inducere a ischemiei, fie testele anatomice (angiocoronarografia prin tomografie computerizată –angioCT). În alegerea tipului de test se recomandă să se țină cont de disponibilitatea acestora, de caracteristicile și de preferința bolnavilor, și de expertiza locală.

Testele funcționale de inducere a ischemiei (ex. ecocardiografia de stres, SPECT, etc.) sunt recomandate la pacienții la care nu se poate exclude BCI în urma evaluării clinice și la care probabilitate de BCI obstructivă este moderată – mare. Testarea funcțională pentru ischemie miocardică este de asemenea recomandată după angioCT pentru evaluarea semnificației funcționale a stenozelor, deoarece stenozele coronariene estimate a fi între 50-90% nu sunt întotdeauna asociate cu ischemie miocardică inductibilă. Testul angioCT este recomandat ca test anatomic neinvaziv mai ales la pacienții cu probabilitate scăzută de BCI obstructivă și este tot mai mult utilizat deoarece numărul acestor pacienți crește.

O recomandare care s-a modificat în protocolul respectiv se referă la rolul testului ECG de efort în diagnosticul BCI. Dacă în protocolul precedent testul ECG de efort avea o indicație de clasă I pentru diagnosticul bolii, în protocolul actual considerat un test alternativ pentru diagnosticul BCI obstructive care este indicat doar în situația în care alte teste neinvazive sau invazive nu sunt disponibile și are o recomandare de clasă IIb. Această schimbare de indicație se datorează performanței diagnostice slabe a testului ECG de efort care are o rată foarte mare de rezultate fals negative și fals pozitive. Altfel spus, testul ECG de efort exclude BCI în special la pacienții cu risc foarte scăzut și confirmă boala la pacienții cu risc foarte mare. Cu toate acestea, în protocol se subliniază faptul că selectarea testului neinvaziv inițial pentru diagnosticul BCI trebuie să se bazeze pe expertiza locală și pe disponibilitatea diferitelor teste. Testul ECG de efort rămâne însă util și aduce informații valoroase în evaluarea riscului la pacienții cu BCI documentată (recomandare de clasa I): toleranța la efort, apariția simptomelor, a aritmiilor, răspunsul tensiunii arteriale la efort și riscul de evenimente la pacienți selecționați.

Din perspectiva strategiilor terapeutice de prevenire a evenimentelor cardiovasculare, terapia antitrombotică este abordată în protocolul actual în diferite situații clinice: la pacienții cu SCC, la pacienții cu SCC după intervenție coronariană percutană, la pacienți în ritm sinusal sau în fibrilație atrială. Tratamentul pe termen lung cu aspirină și inhibitor P2Y12 trebuie luat în considerare la pacienții după infarct miocardic care au tolerat terapia antiplachetară dublă peste un an, dacă riscul de evenimente ischemice este ridicat, iar riscul de sângerare este scăzut. Aspirina asociată cu rivaroxaban în doze mici (2.5 mg de 2 ori pe zi) reprezintă o opțiune terapeutică la pacienții cu antecedente de infarct miocardic sau cu boală multivasculară, în ritm sinusal și care au un risc moderat-înalt de evenimente ischemice și un risc scăzut de sângerare.

Terapia antiischemică se recomandă să fie individualizată în funcție de diferiți factori, cum sunt frecvența cardiacă, tensiunea arterială, funcția ventriculară stângă, comorbiditățile, alte tratamente concomitente, aderența și preferințele pacientului.

Medicamentele de primă linie sunt beta-blocantele, recomandate în special la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă sau cu disfuncție sistolică, și blocantele canalelor de calciu, în monoterapie sau în combinație. Nitrații cu acțiune prelungită, care reprezintă linia a doua de tratament, trebuie luați în considerare atunci când medicamentele de primă linie sunt contraindicate, sunt prost tolerate sau când nu controlează angina pectorală. Dozele de nitrați trebuie să se administreze la un interval de 10-14 ore pentru a evita apariția toleranței și pierderea eficacității terapeutice. Alte medicamente anti-ischemice de linia a doua, nicorandil, ranolazină, ivabradină sau trimetazidină, pot fi utilizate în funcție de particularitățile pacientului.

Inhibitorii de pompă de protoni se recomandă să se asocieze tratamentului antiagregant sau anticoagulant atunci când riscul de hemoragii gastro-intestinale este crescut. Tratamentul hipolipemiant cu statine este indicat în dozele maxime tolerate, iar dacă nu se ating țintele lipidice se recomandă asocierea cu ezetimib sau, la bolnavii cu risc foarte înalt, cu inhibitori de PCSK-9 (recomandări de clasă I). Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt indicați la bolnavii cu CSS cu risc foarte crescut de evenimente cardiovasculare (recomandare de clasă IIa).

La bolnavii cu diabet zaharat și boală cardiovasculară se recomandă administrarea de inhibitori ai co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2 (sodiumglucose cotransporter 1 inhibitors -SGLT2) (empagliflozin, canagliflozin, sau dapagliflozin) sau de agoniști ai receptorului peptidului tip glucagon 1 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonist – GLP1) (liraglutidă sau semaglutidă) – recomandare de clasă I .

Revascularizarea miocardică are o indicație mai largă, fiind recomandată împreună cu tratamentul medical pentru controlul simptomelor și ameliorarea prognosticului. Pentru revascularizarea miocardică este recomandat un algoritm de decizie care se bazează pe prezența sau absența simptomelor, demonstrarea neinvazivă a unei zone mari de ischemie (> 10%), scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng datorită BCI ($\leq 35\%$) și prezența stenozelor coronare semnificative din punct de vedere hemodinamic (cu un gradient de presiune intracoronarian crescut).

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ADA	artera descendentă anterioară
AMU	asistență medicală de urgență
AP	angină pectorală
SCC	angină pectorală stabilă
AV	atrioventricular
BAB	beta adrenoblocante
BAC	Boala arterelor coronare
BCI	boală coronariană
BCC	blocantele canalelor de calciu
BCS	boală coronariană stabilă
BMS	stent metalic simplu
BPOC	bronșită cronică obstructivă
BRA	blocanți ai receptorilor de angiotenzină
BRS	bloc de ram stâng
by-pass / CABG	șuntare aorto-coronariană
CCS	Societatea canadiană a patologiilor cardiovasculare
CEM	Cicloergometria
CI	cardiopatie ischemică
CIM10	clasificarea internațională a maladiilor, ediția a 10-a
CF	clasa funcțională
CT	tomografie computerizată
CV	Cardiovascular
DES	stent activ farmacologic
DZ	diabet zaharat
ECG	electrocardiograma
EcoCG	ecocardiografie
FE/FEVS	fracție de ejeție

FCC	frecvența contracțiilor cardiace
HbA1c	hemoglobina glicozilată
HDL-colesterol	colesterolul lipoproteidelor cu densitate înaltă
HTA	hipertensiune arterială
HVS	hipertrofia ventriculului stâng
IECA	inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
IM	infarct miocardic
IMA	infarct miocardic acut
IMC	indexul masei corporale
LDL-colesterol	colesterolul lipoproteidelor cu densitate joasă
NT BNP	peptida natriuretică
NTG	nitroglicerină
NSTE - ACS	sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST
RCV	rezerva coronariană vasodilatatoare
RFF	rezerva fracțională a presiunii de flux intracoronarian
RMN sau RMC	rezonanța magnetică nucleară
PCI	intervenții coronariene percutane
PET	tomografie prin emisie de pozitroni
PPT	aprecierea probabilității pre-test a anginei pectorale stabile
SCA	sindrom coronarian acut
SCC	sindrom coronarian cronic
STEMI	infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
SPECT	tomografia computerizată cu emisie de pozitroni
TA	tensiune arterială
TC	trunchi comun
TG	trigliceride
VS	Ventricul stâng
WPW	Wolf-Parkinson-White

Nivel de recomandare		
Clasă de recomandare	Definiție	Terminologie
I	Condiții pentru care există dovezi și/ sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice	Este recomandat/ indicat
II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului	
Ila	Dovezile/opiniile pledează pentru eficiență sau beneficiu	Ar trebui luată în considerare
Iib	Beneficiul/ eficiența sunt mai puțin concludente	Poate fi considerată
III	Condiții pentru care există dovezi și/ sau acordul unanim că tratamentul nu este util/ eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	

Nivele de evidență	
Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau metaanalize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau mai multe studii mari nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1 Diagnostic: Angină pectorală de efort

Exemple de diagnoze clinice:

- Cardiopatie ischemică. Angină pectorală de efort, CF III.
- Cardiopatie ischemică. Angină pectorală de efort, CF III. Infarct miocardic vechi al peretelui inferior al ventriculului stâng (12.04.2022).
- Cardiopatie ischemică. Leziune aterosclerotică monovasculară: stenoză severă a arterei circumflexe. Stare după revascularizarea miocardului prin angioplastie coronară cu implantare de stent farmacologic activ pe artera circumflexă (20.02.2022).
- Cardiopatie ischemică. Leziuni aterosclerotice bicornariene: stenoză severă a arterei descendente anterioare și arterei circumflexe. Stare după revascularizarea miocardului prin angioplastie bicornariană cu implantare de stent farmacologic activ pe artera descendentă anterioară și artera circumflexă (21.02.2020). Angină pectorală de efort, CF II.
- Cardiopatie ischemică. Leziuni aterosclerotice bicornariene: stenoza severă a arterei descendente anterioare și arterei circumflexe. Angină pectorală de efort, CF II. Infarct miocardic vechi al peretelui anterior și lateral al ventriculului stâng (23.07.2017). Stare după revascularizare a miocardului prin by-pass aortocoronarian pe 2 artere (16.09.2018).
- Cardiopatie ischemică. Angină pectorală vasospastică.
- Cardiopatie ischemică. Angină pectorală de efort, CF II. Ischemie silențioasă, tip III.
- Cardiopatie ischemică. Ischemie silențioasă, tip II. Infarct miocardic vechi al peretelui inferior al ventriculului stâng (05.07.2021).
- Cardiopatie ischemică. Ischemie silențioasă, tip I.
- Cardiopatie ischemică. Angină pectorală microvasculară.

A.2. Codul bolii: Angina pectorală stabilă I20

A.3. Utilizatori

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie, asistentele medicilor de familie)
- Prestatorii serviciilor de AMSA (medici terapeuți, cardiologi)
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de terapie/cardiologie ale spitalelor raionale, municipale, regionale și republicane)

A.4. Scopurile protocolului

1. A spori numărul de pacienți care vor beneficia de diagnostic corect și spitalizare în termen oportun pentru aplicarea tratamentului recomandat de medicina bazată pe dovezi.
2. A îmbunătăți calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu SCC.
3. Implementarea evaluării riscului și identificarea bolnavilor cu risc înalt pentru deces CV estimat la 1 an, cu scop de a aplica tratament timpuriu, atât medicamentos cât și prin revascularizare.
4. Etapizarea diagnosticului și tratamentului SCC la diferite verigi ale asistenței medicale în vederea selectării recomandărilor tratamentului intraspitalicesc și de lungă durată.
5. A spori sensibilizarea pacienților și medicilor din instituțiile de medicină primară și staționar în profilaxia SCC.

A.5. Data elaborării protocolului: 2009

A.6. Data actualizării protocolului: 2011, 2014, 2017, 2023

A.7. Data revizuirii următoare: 2028

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului

Prenume/Nume	Funcția
Valeriu Revenco	dr.hab.șt.med., prof. univ., șef Disciplină de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

<i>Irina Cabac-Pogorevici</i>	dr.șt.med., conf.univ., Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Viorica Ochișor</i>	dr.șt.med., conf.univ., Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Georgeta Mihalache</i>	dr.șt.med., conf.univ., Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Ecaterina Sedaia</i>	dr.șt.med., asist. univ., Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Romeo Grăjdieru</i>	dr.șt.med., asist. univ., Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea/instituția	Numele și semnătura
Comisia științifico-metodică de profil Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Sergiu Matcovschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea în Farmacologie și farmacologie clinică a MS din RM .	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea în Medicina de laborator a MS din RM	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea în Medicina de familie a MS din RM	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document

Boala coronariană ischemică (BCI) este un proces patologic caracterizat prin acumularea obstructivă sau non-obstructivă a plăcii aterosclerotice în arterele epicardice. Acest proces poate fi modificat prin ajustările stilului de viață, terapiile farmacologice, și intervențiile invazive menite să obțină stabilizarea bolii sau regresia acesteia. Boala poate avea perioade lungi, stabile de evoluție dar de asemenea poate deveni instabilă în orice moment, prin ruptura sau erodarea plăcii producându-se un eveniment aterotrombotic acut. În orice caz, boala este cronică, progresivă, cu potențial sever, chiar și în perioadele clinice aparent silențioase.

Natura dinamică al procesului BCI presupune prezentări clinice variate, care pot fi clasificate fie ca **sindroame coronariene acute (SCA)** sau **sindroame coronariene cronice (SCC)**.

Cele mai frecvent întâlnite scenarii clinice la pacienții cu SCC sunt:

- I. pacienți cu suspiciune de BCI și simptome anginoase “stabile”, și/sau dispnee;
- II. pacienți cu debut al insuficienței cardiace (IC) sau disfuncție a ventriculului stâng (VS) și suspiciune de BCI;
- III. pacienți asimptomatici sau pacienți simptomatici cu simptome stabilizate la peste 1 an de la diagnostic sau de la momentul revascularizării;
- IV. pacienți cu angină și suspiciune de boală vasospastică sau microvasculară;
- V. subiecți asimptomatici a căror BCI este detectată la screening

Toate aceste scenarii sunt clasificate ca SCC dar fiecare dintre ele implică riscuri diferite pentru evenimente cardiovasculare viitoare [ex deces sau infarct miocardic (IM)] și acest risc se poate modifica cu timpul. Dezvoltarea unui SCC poate destabiliza acut oricare din aceste scenarii. Riscul poate crește ca o consecință a unor factori de risc cardiovasculari insuficient controlați, modificări suboptimale ale

stilului de viață și/sau terapiei medicamentoase, sau o revascularizare nereușită. Alternativ, acest risc poate scădea ca o consecință a unei prevenții secundare adecvate și a unei revascularizări reușite. Astfel, SCC sunt faze evolutive diferite ale BCI, cu excluderea situațiilor în care tromboza acută a arterelor coronare domină prezentarea clinică (ex SCA).

Sindromul coronarian cronic (SCC) este un sindrom clinic caracterizat prin durere tranzitorie, și/sau disconfort toracic de obicei retrosternal sau în zonele adiacente, apărută tipic la efort sau stres emoțional, dar poate apărea și spontan, care se ameliorează până la 10 min de repaus sau la administrarea de nitroglicerină. Durerea adesea iriază tipic spre umărul și membrul superior stâng, dar poate iradia și în ambii umeri, brațe, regiunea scapulară stângă și/sau spate, mandibulă, epigastru (1).

Prezentările clinice ale SCC sunt asociate cu diferite mecanisme: obstrucția prin placă ateromatoasă a arterelor epicardiale, spasm local sau difuz al arterelor normale sau ateromatoase, disfuncție microvasculară și disfuncție ventriculară stângă cauzată de necroză miocardică acută precedentă sau/și hibernare (cardiomiopatie ischemică). Aceste mecanisme pot acționa independent sau în combinație.

Ischemia produce:

1. Creșterea concentrației de H⁺ și K⁺ în sângele venos care drenează teritoriul ischemic;
2. Apariția semnelor de disfuncție ventriculară diastolică și ulterior sistolică cu abnormalități a mișcării peretelui regional;
3. Dezvoltarea schimbărilor ST-T la ECG;
4. Durere cardiacă ischemică (angină).

Această consecutivitate explică de ce tehnicile imagistice bazate pe perfuzie, metabolism sau cinetică a peretelui sunt mai sensitive decât ECG sau simptomatologia în detectarea ischemiei.

Caseta 1. Caracteristicile principale ale SCC

Patogeneză

Alterări anatomice aterosclerotice stabile sau/și funcționale ale vaselor epicardiale sau/și a microcirculației

Istorie Naturală

Faze stabile simptomatice sau asimptomatice care pot fi întrerupte de sindroame coronariene acute

Mecanisme ale ischemiei miocardice

Stenoze fixe sau dinamice ale arterelor coronare epicardice

Disfuncție microvasculară

Spasm coronarian epicardial focal sau difuz

Mecanismele de mai sus se pot suprapune la același pacient și se pot schimba în timp

Prezentări clinice

Angină indusă de efort cauzată de:

- stenoze epicardiale
- disfuncție microvasculară
- vasoconstricție la locul stenozei dinamice
- combinații ale celor de mai sus

Angină de repaus cauzată de:

- Vasospasm (focal sau difuz)
 - epicardial focal
 - epicardial difuz
 - microvascular
 - combinații a celor de mai sus

Asimptomatic:

- Din cauza lipsei ischemiei sau/și disfuncției ventriculare stângi
- În ciuda ischemiei sau/și disfuncției ventriculare stângi

Cardiomiopatie ischemică

În cazul accesului anginos, bolnavii cu SCC vor necesita tratament cu Nitroglicerină s/l administrată de sine stătător. Persistența durerilor anginoase după administrarea repetată a Nitroglicerinei impune solicitarea AMU (vezi protocolul Sindromul coronarian acut).

Angina vasospastică reprezintă durerea localizată tipică, ce survine în repaus preponderent noaptea și/sau în primele ore ale dimineții și este determinată de obstrucția dinamică a arterelor coronare, care pot fi angiografic normale sau stenozate sever.

Angina microvasculară reprezintă durerea toracică suficient de tipică la care, în ciuda devierilor ECG și/sau rezultatelor testului de efort elocvente pentru ischemia miocardică, angiografia coronariană nu este capabilă să documenteze obstrucția fixă sau dinamică a arterelor coronariene epicardiale.

Angina silențioasă este o formă de ischemie miocardială, care poate fi asociată cu sau fără disconfort toracic în prezența subdenivelării segmentului ST apărută la efort sau repaus.

Riscul bolnavului cu sindrom coronarian cronic reprezintă riscul p/u deces CV estimat la 1 an.

Riscul cardiovascular global este riscul maladiilor cardiovasculare fatale pe o perioadă de 10 ani, conform vârstei, sexului, tensiunii arteriale sistolice, colesterolului total și a statutului de fumător/nefumător.

A.10. Informație epidemiologică

SCC reprezintă una dintre cauzele principale ale morbidității cronice și ale mortalității din întreaga lume.

Conform datelor Societății Europene de Cardiologie prevalența anginei crește cu vârsta, pentru ambele sexe:

- de la 4-7% la bărbați cu vârsta de 45-64 ani la 12-14% la bărbați cu vârste cuprinse între 65-84 ani,

- de la 5-7% la femei cu vârsta de 45-64 ani la 10-12% la femei cu vârste cuprinse între 65-84 ani.

Datele disponibile sugerează o incidență anuală a SCC necomplicate de 1.0% în populația masculină vestică cu vârsta de 45-64 ani, cu o incidență ușor mai mare la femei sub vârsta de 65 ani. Incidența la bărbați și femei cu vârste cuprinse între 75-84 ani atinge aproximativ 4%.

În majoritatea țărilor europene, între 20000 și 40000 la 100000 locuitori suferă de SCC.

Conform datelor Centrului Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar prevalența totală a patologiei cardiovasculare în Republica Moldova în anul 2006 a constituit 986,7 la 10000 locuitori. Prevalența generală a populației pentru boala ischemică a cordului însoțită de hipertensiunea arterială a fost 732,0 la 10000 locuitori. Incidența generală în Republica Moldova în anul 2006 pentru patologia sistemului circulator a estimat 212,5 la 10000 populație și pentru boala ischemică a cordului asociată cu hipertensiune arterială a constituit 142,5 la 10000 locuitori (1).

A.11. Istorie naturală și pronostic

Rata mortalității anuale variază între 1.2% – 2.4% per an, cu o incidență anuală de moarte cardiacă de 0.6% - 1.4% și infarct miocardic non-fatal de 0.6% în studiul RITA-2 și 2.7% în studiul COURAGE.

Prognosticul este mai rezervat la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă, număr mai mare de vase afectate, leziuni proximale ale arterelor coronare, angină pectorală severă, ischemie extinsă, vârsta înaintată (2).

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară (AMP)(medicii de familie)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia primară a anginei pectorale	Prevenirea sau amânarea dezvoltării SCC.	Modificări ale stilului de viață Estimarea riscului evenimentelor cardiovasculare fatale - SCORE.
2. Identificarea factorilor de risc	Depistarea precoce a pacienților cu factori de risc pentru SCC permite intervenții de profilaxie și curative cu reducerea considerabilă a riscului de SCC.	Obligator: Pentru persoanele cu vârsta ≥ 40 ani. Recomandat: Pentru persoanele cu vârsta ≥ 18 ani.
3. Determinarea prezenței comorbidităților	Diabetul zaharat, dislipidemia sporesc riscul de apariție a SCC.	Obligatoriu: Managementul corect al comorbidităților întârzie apariția SCC.
4. Diagnostic		
4.1. Examenul primar	Pentru stabilirea diagnosticului prezumptiv.	Obligatoriu: 1. Anamneza 2. Examenul clinic.
Aprecierea probabilității clinice de SCC	Două trepte în aprecierea probabilității clinice de SCC	Vezi algoritmele C.1.1., C.1.2., C.1.3. și capitolul C.2.1.4.6.
4.2. Examinările paraclinice	Pentru stabilirea diagnosticului prezumptiv. Diagnosticarea SCC permite acordarea asistenței medicale în volum deplin ce contribuie la reducerea mortalității și a complicațiilor.	Obligatoriu: 1. Examenul ECG. 2. Examenul de laborator. 3. Estimarea indicațiilor pentru consultația specializată.
4.3. Aprecierea riscului pentru deces CV estimat la 1 an	Determinarea gradului de risc influențează conduita pacientului cu SCC.	Aprecierea riscului pentru deces CV estimat la 1 an.
5. Tratament		
5.1. Slăbire ponderală	Menținerea masei corporale în limitele normei reduce riscul cardiovascular și apariția patologiilor asociate.	De a menține masa corporală în limitele normei ($IMC=18,5-24,9kg/m^2$).
5.2. Renunțarea la fumat	Stoparea fumatului ameliorează substanțial simptomele, prognosticul, influențează profilul lipidic și respectiv reduce riscul cardiovascular.	Se vor da recomandări cu privire la renunțarea la fumat.
5.3. Activitatea fizică	Ameliorează toleranța la efort, crește pragul de apariție a acceselor anginoase.	Efectuarea sistematică a exercițiilor fizice în limitele toleranței pacientului luând în considerare condiția fizică generală a pacientului și severitatea simptomelor. Minim 30 min 3 sau 4 ori/săptămână.
5.4. Dietă hipolipemiantă	Influența profilului lipidic și respectiv reducerea riscului cardiovascular și a patologiilor asociate.	Menținerea regimului alimentar hipolipemiant de durată. Se va explica pacienților eficacitatea dietei în prevenția evenimentelor cardiovasculare.
5.2 Tratament medicamentos	Minimizarea sau abolirea simptomelor, ameliorarea prognosticului prin reducerea IM	- Nitroglycerinum - BAB - Blocanții canalelor de Ca

	și decesului.	<ul style="list-style-type: none"> - Nitrați cu acțiune prelungita - Alte antianginale: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ivabradinum ✓ Nicorandil ✓ Ranolazinum ✓ Molsidominum ✓ Allopurinolum ✓ Trimetazidinum - IECA - Antiplachetare. - Hipolipemiante. <p>Tratamentul antianginos trebuie individualizat și monitorizat.</p>
5.2.1. Tratamentul atacului acut	Prevenirea complicațiilor	<ul style="list-style-type: none"> • Repaus • Nitroglycerinum sublingual la persistența accesului anginos 3-5 min. • Apelarea la asistența medicală calificată dacă angina persistă >10-20 min în repaus și/sau nu răspunde la nitrați sublingual.
5.3. Tratamentul factorilor de risc asociați		Recomandat
5.3.1. Hipolipemiante	Reducerea nivelului lipidelor serice și riscului cardiovascular.	Nivelul țintă de colesterol total <3,8 mmol/l și LDL-colesterol < 1,4 mmol/l obținut prin măsuri nemedicamentoase sau medicamentoase. Statinele nu se vor indica pacienților cu vârsta > 80 ani.
5.3.2. Controlul glicemiei	Diabetul zaharat și toleranța alterată la glucoză reprezintă factori de risc cardiovascular majori.	Valorile glicemiei scontate în DZ trebuie să fie ≤ 6,0 mmol/l pentru glucoza plasmatică a jeun și ≤ 6,5% pentru HbA1c.
5.4. Supravegherea	Supravegherea permite prevenția și depistarea precoce a complicațiilor.	Supravegherea cu evaluarea repetată a riscului cardiovascular global și a riscului pentru deces CV estimat la 1 an. Reevaluările se vor efectua la fiecare 3 - 6 luni.
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnostic		
1.1. Examenul primar	Pentru stabilirea diagnosticului prezumptiv.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza. • Examenul clinic.
Aprecierea probabilității clinice de SCC	Două trepte în aprecierea probabilității clinice de SCC	Vezi algoritmele C.1.1., C.1.2., C.1.3. și capitolul C.2.1.4.6.
1.2. Examinările paraclinice	Diagnosticarea SCC permite acordarea asistenței medicale în volum deplin.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> - Examenul ECG. - EcoCG. - Testul de efort. - Examenul de laborator. - Evidențierea complicațiilor.

1.3. Evaluarea riscului pentru deces CV estimat la 1 an.	Evaluarea riscului reprezintă o componentă importantă în luarea deciziilor terapeutice și este un subiect de continuă reevaluare.	Estimarea riscului pentru deces CV estimat la 1 an.
1.4. Diagnosticul diferențial	Excluderea altor cauze non-cardiace și non-ischemice a durerii.	Evaluarea condițiilor cardiace și non-cardiace care pot simula SCC.
		De acordat atenție! - Complanța redusă. - Eșec în modificarea stilului de viață. - Comorbidități nedecelate.
2. Decizia referitor la tactica de tratament staționar versus ambulator	Decizia corectă a necesității de spitalizare permite evaluarea mai exactă a pacientului.	Determinarea necesității spitalizării. <u>Criterii de spitalizare</u> - În prezența indicațiilor pentru efectuarea arteriografiei coronariene în scopul aprecierii tacticii ulterioare de tratament: - SCC CFIII-IV - SCA - Apariția complicațiilor - Comorbidități severe/avansate - Luarea deciziei pentru aprecierea incapacității de muncă.
3. Tratament în condiții de ambulator	Ameliorarea simptomatologiei și prognosticului prin reducerea IM și decesului.	- Ajustarea tratamentului în scopul reducerii frecvenței și duratei acceselor SCC. - Corijarea tratamentului în funcție de prezența patologiilor asociate. - Implicări educaționale pentru ameliorarea sănătății.
4. Tratament medicamentos	Minimizarea sau abolirea simptomelor, ameliorarea prognosticului prin reducerea IM și decesului.	- Nitroglicerina - BAB - Blocanții canalelor de Ca - Nitrați cu acțiune prelungită - Alte antianginale: - Ivabradinum - Nicorandil - Ranolazinum - Molsidominum - Allopurinolum - Trimetazidinum - IECA - Antiplachetare. - Hipolipemiante. Tratamentul antianginos trebuie individualizat și monitorizat.
5. Supraveghere temporară	Profilaxia complicațiilor și reducerea mortalității.	Obligatoriu: - După complicații acute (IM, revascularizare, bypass aorto-coronarian, insuficiență cardiacă). - Prezența patologiilor concomitente severe. Reevaluare la 1 lună.

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Spitalizarea	Profilaxia complicațiilor și reducerea mortalității.	<p>Criterii de spitalizare: <u>Secții de profil terapeutic și cardiologic (raional, municipal)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - AP agravată ce nu cedează la tratament. - Stări de urgență. - Dezvoltarea complicațiilor. - AP la tineri pentru examinare detaliată. <p><u>Secții de cardiologie (nivel republican)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cazurile în care nu este posibilă stabilirea diagnosticului și/sau tratamentului la nivel raional, municipal. - Prezența indicațiilor pentru efectuarea coronaroangiografiei în scopul definitivării diagnosticului și aprecierii posibilităților ulterioare de tratament. - Prezența indicațiilor pentru angioplastie în baza rezultatelor angiografiei coronariene.
2. Diagnostic		
Aprecieria aprecierea probabilității clinice de SCC	Două trepte in aprecierea probabilității clinice de SCC	Vezi algoritmele C.1.1., C.1.2., C.1.3. și capitolul C.2.1.4.6.
2.1. Precizarea gradului de afectare	Aprecieria strategiei de tratament.	<p>Investigații recomandate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipidograma. - ECG. - EcoCG. - Teste de efort (CEM, treadmill test) în lipsa contraindicațiilor. <p>La necesitate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monitorizarea ambulatorie ECG (Holter ECG). - Teste farmacologice - Angiografia coronariană - Aprecieria indicațiilor pentru efectuarea angioplastiei Consultația cardiocirurgului în scopul aprecierii posibilității corecției modificărilor coronariene și complicațiilor AP (prezența anevrismului, distensiei cardiace).
2.2. Determinarea SCC atipice	Aprecieria strategiei de tratament.	<p>Investigații recomandate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECG. - EcoCG - Teste de efort (CEM, treadmill test) - Monitorizarea ambulatorie ECG (Holter ECG) Teste farmacologice - Angiografia coronariană

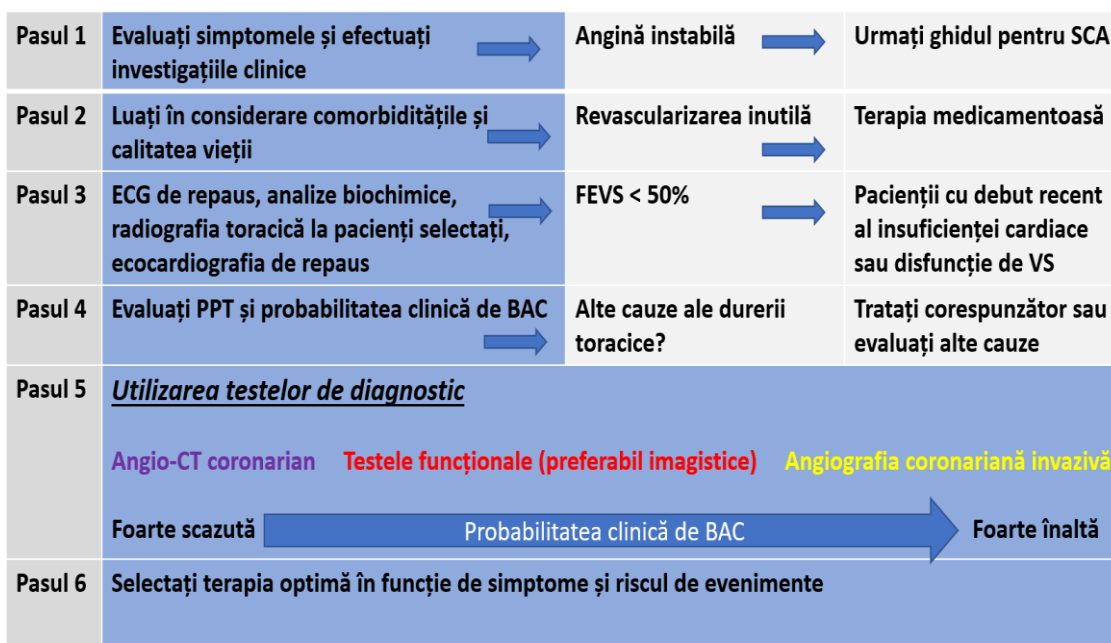
<p>3. Tratamentul SCC atipice</p>	<p>Profilaxia complicațiilor și progresiei CI.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Explicații pentru modificarea stilului de viață - Ajustarea tratamentului medicamentos - Efectuarea angioplastiei (în mod programat) - Controlul riguros al lipidelor serice, glicemiei. - Corijarea tratamentului patologiilor asociate (în concordanță cu recomandările specialiștilor).
<p>4. Externarea pacientului din secțiile republicane cu referire la nivelul primar pentru tratament continuu și supraveghere</p>	<p>Sensibilizarea bolnavului și a medicului în scopul profilaxiei secundare (a agravărilor).</p>	<p>Obligator ! Extrasul va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosticul precizat desfășurat. - Rezultatele investigațiilor efectuate. - Recomandări explicite pentru pacient (regim fizic, dietetic, tratament de durată). - <u>Recomandări pentru medicul de familie:</u> - Tratamentul de durată. - Necesitatea evaluării ulterioare a unor indici (lipidograma, glicemia). - Necesitatea consultațiilor (primare sau repetate) unor specialiști (endocrinolog, nefrolog etc.).

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Sindroamele coronariene cronice. Algoritm de evaluare

Abordarea generală pentru managementul diagnosticului inițial al pacienților cu angină și suspiciune de boală coronariană ischemică este prezentată în Figura 1. Managementul diagnosticului cuprinde șase pași. Primul pas este de evaluare a semnelor și simptomelor, pentru a identifica pacienții cu posibilă angină instabilă sau alte forme de SCA (pasul 1). La pacienții la care se exclude SCA, pasul următor este de a evalua comorbiditățile generale și calitatea vieții (pasul 2). Sunt evaluate comorbiditățile care ar putea influența decizia terapeutică și sunt luate în considerare alte potențiale cauze ale simptomatologiei. Pasul 3 include testarea de bază și evaluarea funcției VS. Apoi, este estimată posibilitatea clinică de BCI obstructivă (pasul 4), și pe această premisă, testele diagnostice sunt recomandate pacienților selectați pentru stabilirea diagnosticului de BCI (pasul 5). Odată ce diagnosticul de BCI obstructivă este confirmat, va fi determinat riscul de evenimente al pacientului (pasul 6) care are un impact major asupra deciziei terapeutice ulterioare. (3).

Figura 1. Pacienții cu angină și/sau dispnee și suspiciune de BAC. Algoritm de abordare diagnostică.



După efectuarea acestor pași, trebuie inițiate terapii adecvate, care includ managementul stilului de viață, terapia medicamentoasă optimă și revascularizarea miocardică atunci când este indicat.

Pasul 1: Simptome și semne

Un istoric atent este piatra de temelie a diagnosticului de angină pectorală. Aceasta este posibil să se obțină cu un grad ridicat de certitudine la un diagnostic bazat doar pe anamnezic, deși examinarea fizică și testele obiective, sunt cel mai adesea necesare pentru a confirma diagnosticul, a exclude diagnosticile alternative și a evalua severitatea patologiei subiacente. Istoricul ar trebui să includă orice manifestare a bolilor cardiovasculare (BCV) și factorii de risc (adică istoricul familial al BCV, dislipidemie, diabet zaharat (DZ), hipertensiune arterială (HTA), fumat și alți factori ce țin de stilul de viață) (4).

Caracteristicile disconfortului legate de ischemia miocardică (angina pectorală) pot fi împărțite în patru categorii: locația, caracterul, durata și relația cu efortul și alți factori ce duc la exacerbarea sau ameliorarea simptomelor. Disconfortul cauzat de ischemia miocardului este de obicei localizat în piept, aproape de stern, dar poate fi resimțit oriunde de la epigastru până la maxilarul inferior sau dinți, între

omoplați, sau în oricare braț până la palmă și degete. Disconfortul este adesea descris ca presiune, etanșitate sau greutate; uneori provocând senzația de sufocare, constrângere sau ardere. Poate fi util să întrebați direct pacientul despre prezența „disconfortului”, deoarece mulți nu simt „durere” sau „presiune” în cutia toracică. Dispneea poate însoți angina și disconfortul toracic poate fi asociată cu simptome mai puțin specifice, cum ar fi ca oboseala sau leșinul, greața, frigerea, neliniștea sau un sentiment de pericol iminent. Dispneea poate fi singurul simptom al BAC și poate fi dificilă diferențierea de dispneea provocată de alte afecțiuni.

Durata disconfortului este scurtă – mai puțin de 10 min în majoritatea din cazurilor, mai frecvent doar câteva minute, durerea toracică care durează câteva secunde este puțin probabil să se datoreze BAC.

O caracteristică importantă este relația cu exercițiul fizic. Simptomele clasic apar sau devin mai severe la niveluri crescute de efort fizic - cum ar fi mersul pe o pantă înclinată sau împotriva unei adieri de vânt, sau pe vreme rece - și dispăre rapid în câteva minute dacă acești factori cauzali reduc. Exacerbarea simptomelor după o masă copioasă sau după trezire dimineața sunt caracteristici clasice pentru angină. Angina poate fi paradoxal redusă odată cu exercițiile fizice ulterioare (angină trecătoare) sau la al doilea efort (angină de încălzire).

Nitrații sublingual ameliorează rapid angina. Simptomele sunt fără legătură cu respirația sau poziția corpului. Pragul de angină și prin urmare, simptomele, pot varia considerabil de la o zi la alta și chiar în aceeași zi.

Tabelul 1. Definițiile anginei tipice și atipice.

Angina tipică (definită)	Întrunește 3 caracteristici: <ul style="list-style-type: none"> • durere toracică retrosternală • determinată de efort sau stres emoțional • ameliorată în repaus sau la administrarea de nitrați în câteva minute
Angina atipică	Întrunește 2 caracteristici
Durere toracică non-anginoasă	Întrunește numai 1 sau nici o caracteristică

Clasificarea, deși subiectivă, este practică și cu valoare dovedită în determinarea probabilității de BAC obstructivă. Studiile publicate din 2015 au raportat că majoritatea pacienților suspecți de BAC se prezintă cu dureri atipice sau durere toracică non-anginoasă, și doar 10 - 15% manifestă durere tipică. Clasificarea Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare este încă utilizată pe scară largă ca sistem de clasificare a anginei, pentru a cuantifica pragul la care apar simptome în raport cu activitățile fizice.

Examinarea fizică a unui pacient cu CAD suspectat este importantă pentru a evalua prezența anemiei, hipertensiunii arteriale, a bolilor cardiace valvulare, cardiomiopatie hipertrofică sau aritmii.

Este, de asemenea, recomandat că practicienii să opteze pentru reducerea masei corporale și obținerea unui indice de masă corporală (IMC) țintă și căutarea dovezilor bolii vasculare non-coronare, care poate fi asimptomatică [include palparea pulsului periferic și auscultarea arterelor carotide și femurale, precum și evaluarea indicelui gleznă-braț (IGB)] și altor semne de afecțiuni concomitente cum ar fi boala tiroidiană, boala renală sau diabetul. Aceste informații ar trebui utilizate în contextul altor informații clinice, cum ar fi prezența de tuse sau durere înțepătoare, făcând BAC mai puțin probabilă. Este necesar de a încerca reproducerea simptomelor prin palpate și testarea efectului nitroglicerinei sublinguale pentru a clasifica simptomele.

Tabelul 2. Clasificarea severității anginei pectorale conform Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare

Clasa	Simptomatologia
Clasa I	Activitățile zilnice obișnuite nu produc angina Angină doar la efort mare sau rapid sau prelungit
Clasa II	Limitarea ușoară la activitățile zilnice obișnuite Angină la mers sau urcatul rapid al scărilor, postprandial, la temperaturi scăzute, la stres emoțional sau în primele ore după trezire
Clasa III	Limitare marcată a activităților zilnice obișnuite Angină la urcatul a două etaje*
Clasa IV	Incapacitatea de a efectua orice activitate zilnică* sau angină de repaus

*Echivalentul a 100-200 m.

Pasul 2: Comorbidități și alte cauze ale simptomelor

Înainte de a lua în considerare orice metodă de testare, trebuie să evaluați starea generală a pacientului, comorbiditățile și calitatea vieții. Dacă revascularizarea este puțin probabil de fi o opțiune acceptabilă, testările ulterioare trebuie reduse la un minim necesar clinic, care poate include o evaluare a eficienței medicației antianginoase chiar dacă diagnosticul de BAC nu a fost complet demonstrat. Imagistica funcțională non-invazivă pentru evaluarea ischemiei poate fi o opțiune dacă este necesar confirmați diagnosticul.

Dacă durerea este în mod clar non-anginoasă, alte teste de diagnostic pot fi indicate pentru identificarea cauzelor gastrointestinale, pulmonare sau musculoscheletale ale durerii toracice. Cu toate acestea, acești pacienți ar trebui, de asemenea școlarizați despre modificarea factorilor de risc bazată pe ”Ghiduri” axate în mod obișnuit pe diagrame de risc aplicate, cum ar fi SCORE (www.heartscore.org).

Pasul 3: Testarea inițială

Testarea de inițială (de primă linie) la pacienții cu BAC suspectată include testare biochimică de laborator standard ECG în repaus, posibil monitorizarea ambulatorie ECG, ecocardiografia de repaus și, la pacienți selectați radiografia toracică. Astfel de testări pot fi efectuate în regim ambulatoriu.

Evaluări biochimice

Investigațiile de laborator sunt utilizate pentru a identifica posibile cauze ale ischemiei, pentru a stabili factori de risc cardiovascular și pentru a determina prognosticul și prezența patologiilor asociate. Hemoglobina - ca parte a analizei generale de sânge și acolo unde există suspiciunea clinică a unei tulburări a funcției glandei tiroide – dozarea nivelurilor de hormoni tiroidieni oferă informații legate de posibile cauze ale ischemiei. Glicemia plasmatică și hemoglobina glicată (HbA1c) ar trebui cuantificate la fiecare pacient cu BAC suspectată. Dacă ambele sunt neconcludente, suplimentar se recomandă testul de toleranță orală la glucoză. Cunoașterea metabolismului glucozei este important din cauza asocierii bine cunoscute între diabet și riscul cardiovascular. Pacienții cu diabet trebuie gestionați în funcție de Ghidurile specifice. Evaluarea profilului lipidic, incluzând colesterolul total, lipoproteinele cu masă moleculară joasă (LDL-C) și trigliceridele este recomandată la orice pacient cu suspiciune de BAC pentru a stabili profilul de risc al pacientului și stabiliți nevoia de tratament.

Boala arterelor periferice (BAP) și disfuncția renală cresc probabilitatea de BAC și au un impact negativ asupra prognosticului. Prin urmare, funcția renală de bază trebuie evaluată cu estimarea ratei de filtrare glomerulară (RFG). De asemenea, poate fi rezonabilă dozarea nivelului acidului uric, deoarece hiperuricemia este o comorbiditate frecventă ce poate afecta și funcția renală. Dacă există o suspiciune

clinică de instabilitate a BAC, markerii de leziune miocardică - cum ar fi troponina T sau troponina I - trebuie apreciați, de preferință folosind teste de sensibilitate ridicată, iar managementul ar trebui să urmeze Ghidurile pentru managementul SCA.

Tabelul 3. Evaluarea biochimică inițială a pacienților cu suspiciune de BAC

Recomandări	Clasa	Nivel
Dacă evaluarea sugerează instabilitate clinică sau SCA, dozarea repetată a troponinelor, preferabil folosind tehnici sensibile sau ultrasensibile, este recomandată pentru excluderea leziunii miocardice asociate cu SCA	I	A
Următoarele analize sanguine sunt recomandate pentru toți pacienții		
Analiza generală a sângelui (inclusiv hemoglobina)	I	B
Dozarea creatininei și estimarea funcției renale	I	A
Profilul lipidic (inclusiv LDL-C)	I	A
Este recomandat screening-ul pentru diabetul zaharat tip 2 la pacienții cu SCC suspectat sau confirmat prin dozarea HbA1 și glicemiei bazale, precum și a TTOG dacă rezultatele celorlalte evaluări sunt neconcludente	I	B
Evaluarea funcției tiroidiene este recomandată în cazul suspiciunii clinice de patologie a glandei tiroide	I	C

Electrocardiograma de repaus și monitorizarea ambulatorie ECG.

Paradigma diagnosticării ischemiei miocardice de aproape un secol a fost bazată pe detectarea anomaliilor de repolarizare, în principal sub forma depresiei segmentului ST. Astfel, ECG de repaus în 12 derivații rămâne o componentă indispensabilă a evaluării inițiale a unui pacient cu dureri toracice fără cauză evidentă non-cardiacă. Două scenarii de evaluare clinică sunt întâlnite: (i) pacientul fără simptome de durere în piept sau disconfort și (ii) pacientul cu simptome anginoase în curs de desfășurare. Situația anterioară este mult mai prevalentă și o ECG de repaus normală este înregistrată frecvent. Cu toate acestea, chiar și în absența anomaliilor de repolarizare, ECG poate demonstra semne indirecte de BAC, cum ar fi semne de infarct miocardic vechi (unde Q patologice) sau dereglări de conducere [în principal blocul de ram stâng a fascicolului His (BRS) și afectarea conducerii atrioventriculare]. Fibrilația atrială (FA) este o constatare frecventă la pacienții cu dureri toracice (de obicei atipice). Depresia segmentului ST în timpul tahiaritmiei supraventriculare nu este predictiv pentru BAC. ECG poate fi crucială pentru diagnosticarea ischemiei miocardice dacă modificările dinamice ale segmentului ST sunt înregistrate în timpul anginei în curs de desfășurare. Diagnosticul de angină Prinzmetal și vasospastică se bazează pe detectarea creșterii sau depresiei tranzitorii tipice a segmentului ST în timpul unui acces de angină (de obicei în repaus). Supravegherea și înregistrarea ECG ambulatoriu pe termen lung nu trebuie să fie folosită pentru a înlocui testarea cu efort; cu toate acestea, monitorizarea ECG în 12 derivații poate fi considerată la pacienții selectați pentru a detecta episoadele anginoase fără legătură cu exercițiile fizice. Monitorizarea ECG ambulatorie poate evidenția dovezi de ischemie miocardică silențioasă la pacienții cu SCC, dar rareori adaugă informații relevante despre diagnostic sau prognostic care nu pot fi derivate din testele de stress. Modificările ECG sugestive pentru ischemie la monitorizarea ambulatorie ECG sunt foarte frecvente la femei, dar nu corelează cu constatările din timpul testelor de stress. Cel mai important, strategiile terapeutice care vizează ischemia silențioasă detectată prin monitorizarea ambulatorie nu au dovedit beneficii clare pentru supraviețuire (5).

Tabelul 4. Electrocardiograma de repaus la pacienții cu suspiciune de BAC

Recomandări	Clasa	Nivel
Electrocardiograma de repaus în 12 derivații este recomandată tuturor pacienților cu dureri toracice fără o cauză alternativă evidentă non-cardiacă a durerii	I	C
Electrocardiograma de repaus în 12 derivații este recomandată tuturor pacienților în timpul sau imediat după un episod de angină suspectat de a indicator al instabilității clinice a BAC	I	C
Alterările segmentului ST înregistrate în timpul tahiaritmiilor supraventriculare nu ar trebui considerate drept dovadă a BAC	III	C

Ecocardiografia și rezonanța magnetică cardiacă (RMC) de repaus

Un studiu ecocardiografic va oferi informații importante despre funcția și anatomia cardiacă. Frația de ejeție a VS (FEVS) este adesea normală la pacienții cu SCC. O funcție scăzută a VS și/sau anomaliile de cinetică regională pot crește suspiciunea de leziune miocardică de natură și un pattern al disfuncție VS conform distribuției teoretice teritoriului arterelor coronare este tipic pentru pacienții care au avut deja un IM.

Detectarea anomaliilor de cinetica regională pot fi provocatoare pentru evaluarea vizuală, iar depistarea alungirii sistolice precoce, reducerea scurtării sistolice sau scurtarea post-sistolice apreciate prin tehnici de imagistică „strain” ar putea fi utile la pacienți cu funcție a VS aparent normală, dar cu suspiciune clinică de SCC. Diminuarea funcției diastolice a VS a fost raportată drept semn precoce al disfuncției miocardice ischemice și ar putea fi, de asemenea, indicator al disfuncției microvasculare. Ecocardiografia este un instrument clinic important pentru excluderea cauzelor alternative ale durerii toracice și ajută, de asemenea, la diagnosticarea bolilor cardiace concomitente, cum ar fi valvulopatiile, insuficiența cardiacă și majoritatea cardiomiopatiilor, dar este important să ne amintim că aceste boli adesea coexistă cu BAC. Utilizarea ecocardiografiei de contrast poate fi utilă la pacienții cu fereastră acustică limitată. Rezonanța magnetică cardiacă (RMC) poate fi considerată la pacienți cu suspiciune de BAC atunci când ecocardiografia (cu folosirea contrastului) este neconcludentă. RMC va oferi informații utile cu privire la anatomia și funcția sistolică cardiacă, similar cu cea de la ecocardiografie, la pacienții fără contraindicații pentru RMC. RMC poate evalua funcția sistolică globală și regională, iar utilizarea RMC de contrast tardiv cu gadolinium poate dezvălui un model tipic de miocard cicatricial la pacienții care au prezentat deja un IM. Evaluarea funcției VS este importantă la toți pacienții pentru stratificarea riscului și ar trebui, prin urmare, efectuată la toți pacienții simptomatici cu BAC suspectată.

Tabelul 5. Ecocardiografia și rezonanța magnetică cardiacă la pacienții cu suspiciune de BAC

Recomandări	Clasa	Nivel
Ecocardiografia de repaus este recomandată tuturor pacienților pentru: Excluderea cauzelor alternative de angină pectorală Identificarea dereglărilor de cinetică regională sugestive pentru BAC Aprecierea FEVS pentru stratificarea riscului Evaluarea funcției diastolice	I	B
Ultrasonografia arterelor carotide ar trebui luată în considerare și efectuată de clinicieni antrenați corespunzător pentru identificarea plăcilor la pacienții cu	IIa	C

suspiciune de SCC fără anamnezic de boală aterosclerotică		
RMN cardiac ar putea fi luat în considerare la pacienții cu un examen ecocardiografic neconcludent	Iib	C

Pasul 4: Evaluarea probabilității pre-test (PPT) și probabilității clinice de BAC

Performanța metodelor disponibile în diagnosticul BAC (adică probabilitatea ca pacientul să aibă boală dacă testul este pozitiv și probabilitatea ca pacientul să nu aibă boală dacă testul este negativ) depinde de prevalența bolii în populația studiată și, deci de probabilitatea ca un pacient dat să prezinte BAC de fapt. Evaluarea diagnosticului este cea mai utilă atunci când probabilitatea este intermediară. Când probabilitatea este mare, un număr mare de pacienții trebuie studiați pentru a identifica puținii pacienți care nu au această patologie, iar un rezultat negativ al testului poate exclude foarte rar prezența de BAC (adică valoarea predictivă negativă este scăzută). Când probabilitatea este scăzută, un test negativ poate exclude boala, dar cu cât este mai mică probabilitatea, cu atât este mai mare probabilitatea unui test fals pozitiv (adică un test pozitiv în absența BAC obstructive). Prin urmare, la pacienții la polii extremi ai intervalului de probabilitate, este rezonabil să se abțină de la testarea diagnostică și să presupunem că pacientul are sau nu are BAC doar în baza evaluării clinice.

Probabilitatea de BAC este influențată de prevalența bolii în populația studiată, precum și de caracteristicile clinice ale unui pacient individual (6).

Pentru a estima probabilitatea pre-test (PPT) de BAC un model simplu de predicție poate fi utilizat bazat pe vârstă, sex și natura simptomelor.

Figura 2. PPT a bolii coronariene obstructive la pacienți simptomatici în funcție de vârstă, sex și natura simptomelor.

Vârsta	Tipică		Atipică		Non-anginoasă		Dispnee	
	Bărbați	Femei	Barbați	Femei	Bărbați	Femei	Femei	Bărbați
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Supraestimarea PPT are o contribuție importantă la un randament de diagnostic scăzut al testelor neinvazive și invazive. Noua modalitate de prezentare și interpretare a PPT poate reduce substanțial necesitatea testelor neinvazive și invazive la pacienții cu suspiciune de BAC. Tabelul include, de asemenea, pacienți care prezintă dispneea ca principal simptom. Cu toate acestea, trebuie menționat că PPT se bazează în principal pe pacienți din țări cu risc mic de BAC și poate varia de la o țară sau regiunea la alta. Aplicarea noilor PPT are consecințe importante în ceea ce privește referirea pacienților pentru testele diagnostice.

Dacă evaluarea diagnostică ar fi amânată la pacienții cu PPT <15%, aceasta ar duce la o creștere a proporției de pacienți la care testarea diagnostică nu a fost recomandată, pentru că mai mulți pacienți sunt clasificați ca având PPT <15%. În datele derivate din studiul PROMISE (Studiu imagistic multicentric prospectiv pentru evaluarea durerii toracice), 50% dintre pacienții clasificați anterior ca

având o probabilitate intermediară de BAC au fost reclasificați la o PPT <15% conform noului model. Studiile au arătat că rezultatele la pacienții clasificați conform noului algoritm de PTP <15% sunt bune (risc anual de deces cardiovascular sau IM este <1%). Prin urmare, este sigur de a amâna testarea de rutină la pacienți cu PPT <15%, reducând astfel procedurile și costurile inutile. Studiile recente de asemenea au demonstrat că în cazul când sunt testați prin metode imagistice, prevalența adevărată a BAC a fost mai joasă de 5% pentru pacienții cu PPT <15% în conformitate cu edițiile precedente ale ghidurilor SEC.

Astfel, ghidurile actuale lansează afirmația cu privire la performanța testelor diagnostice la pacienții cu PPT nouă între 5 și 15%, ce reflectă mai obiectiv experiența clinică deja existentă și, ar putea fi luată în considerare, în mod special în cazul simptomelor limitante ce solicită clarificarea diagnosticului. Preferințele pacienților, resursele locale și disponibilitatea testelor de diagnostic, judecata clinică și informarea corectă a pacienților rămân importante pentru luarea deciziilor pentru utilizarea testelor de diagnostic non-invazive, în special în cazurile individuale ale unor pacienții cu PPT între 5 și 15%. Pacienții cu PPT ≤5% au o probabilitate de BAC încât testele de diagnostic ar trebui efectuate doar în cazuri foarte convingătoare. Implementarea noului model pentru PPT de asemenea sugerează că pacienții nu ar trebui referiți de rutină direct la evaluarea invazivă, decât în prezența datelor clinice ce ar sugera o probabilitate înaltă de BAC.

Modelele clinice care includ informații despre factorii de risc pentru BCV, modificările ECG în repaus sau prezența calciului coronarian facilitat identificarea pacienților cu BAC obstructivă comparativ cu modele bazate doar pe vârstă, sex și simptome clinice. Prin urmare, prezența factorilor de risc pentru BCV (cum ar fi istoricul familial de BCV, dislipidemia, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, fumatul și alți factori de risc) care cresc probabilitatea de BAC poate fi utilizată ca modificador pentru estimarea PPT. Dacă sunt prezente modificările ischemice ale segmentului ST sau undei T, prezența undelor Q, disfuncția de VS de natură ischemică, constatările testului ECG cu efort fizic dozat, precum și informațiile despre calciul coronarian obținute prin tomografie computerizată (CT), acestea pot fi utilizate pentru a îmbunătăți acuratețea estimărilor PPT pentru BAC. În special, absența calciului coronarian (scorul Agatston = 0) este asociată cu o prevalență scăzută a BAC obstructive (<5%) și un risc scăzut de deces sau IM non-fatal (<1% risc anual). Cu toate acestea, trebuie menționat faptul că imagistica coronariană de calciu nu exclude stenoza coronariană cauzată de o leziune aterosclerotică necalcificată, iar prezența calciului coronarian este un predictor slab al BAC.

Cu toate că utilizarea optimă a acestor factori pentru facilitarea evaluării PPT nu a fost încă stabilită, aceștia ar trebui luați în considerare suplimentar PPT bazate pe sex, vârstă și natura simptomelor pentru a determina probabilitatea clinică generală de BAC. Acest lucru este deosebit de important în rafinarea probabilității BAC la pacienții cu o PPT de 5 - 15% în funcție de vârstă, sex și natura simptomelor.

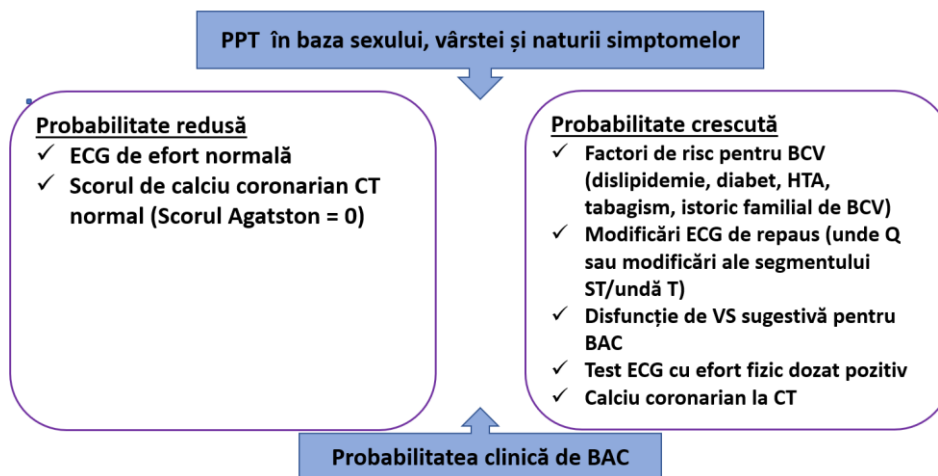


Figura 3. Determinantele probabilității clinice a BAC

Pasul 5: Selectarea metodelor corespunzătoare de evaluare

La pacienții la care revascularizarea este zadarnică din cauza comorbidităților și calității generale a vieții, diagnosticul de BAC poate fi stabilit clinic, iar terapia optimă este cea medicamentoasă. Dacă diagnosticul de BAC este incert, utilizarea metodelor funcționale non-invazive pentru evaluarea ischemiei pare rezonabilă până la inițierea tratamentului. La un pacient cu probabilitate clinică ridicată de BAC, cu simptome ce nu răspund la terapia medicală sau cu angină tipică la un nivel scăzut de efort fizic, și o evaluare clinică inițială (incluzând ecocardiografia și la pacienții selectați, testul ECG cu efort fizic dozat) care indică un risc înalt de evenimente CV, direcționarea la angiografia coronariană invazivă (ACI) fără testări suplimentare este o opțiune rezonabilă. În asemenea condiții, indicația pentru revascularizare ar trebui să se bazeze pe confirmare invazivă adecvată a semnificației hemodinamice a stenozelor. La alți pacienți la care BAC nu poate fi exclusă doar prin evaluarea clinică, se recomandă teste diagnostice non-invazive pentru stabilirea diagnosticului și evaluarea riscului evenimentelor CV. Ghidurile actuale recomandă utilizarea oricărui test imagistic funcțional sau anatomic non-invaziv pentru documentarea ischemiei și diagnosticarea BAC .

Testele funcționale non-invazive

Testele funcționale non-invazive pentru diagnosticul BAC sunt concepute pentru a detecta ischemia miocardică prin intermediul modificărilor ECG, anomaliilor de cinetică parietală identificate prin RMC sau ecocardiografie de stres, modificările perfuziei la Tomografia cu Emisie de Pozitroni (PET), Scintigrafia Miocardică de Perfuzie (SPECT), RMC de contrast.

Ischemia poate fi provocată de stressori fizici sau farmacologici, prin creșterea lucrului miocardic și necesarului de oxigen sau prin heterogenitatea perfuziei miocardice prin vasodilatație. Testele funcționale non-invazive sunt asociate cu o acuratețe înaltă în depistarea stenozelor coronare limitante de flux în comparație cu testele funcționale invazive (FFR). Cu toate acestea, ateroscleroza coronariană de grad redus necorelată cu ischemia rămâne nedepistată de testele funcționale și, în prezența unui test funcțional negativ, pacienții ar trebui să beneficieze de modificarea factorilor de risc conform diagramelor aplicate frecvent și recomandărilor existente (7).

Evaluarea anatomică non-invazivă

Evaluarea anatomică non-invazivă prin vizualizarea lumenului și peretelui arterial utilizând un agent de contrast intravenos, poate fi realizată prin angiografia coronariană prin tomografie computerizată (angio-CT coronarian), metodă ce oferă o acuratețe înaltă pentru depistarea stenozelor coronariene obstructive definite prin angiografia coronariană invazivă, deoarece ambele teste se bazează pe anatomie. Totuși, stenozele estimate la 50-90% prin intermediul inspecției vizuale, nu sunt neapărat funcțional semnificative (nu induc neapărat ischemie miocardică). Astfel, testarea funcțională invazivă sau non-invazivă este recomandată pentru evaluarea ulterioară a stenozelor depistate angiografic, fie invaziv, fie prin angio-CT coronarian, cu excepția stenozelor foarte severe (>90% din diametru) depistate prin angiografia invazivă. Prezența sau absența stenozelor coronariene non-obstructive la angio-CT coronarian oferă informație cu caracter prognostic ce poate fi utilizată pentru ghidarea terapiei preventive (8).

Testul ECG cu efort fizic dozat

Testul ECG cu efort fizic dozat are performanțe diagnostice inferioare comparativ cu testele imagistice și are puterea limitată de a confirma sau de a exclude BAC. De la publicarea versiunilor anterioare a recomandărilor pentru managementul anginei pectorale stabile, studiile clinice randomizate au comparat efectele strategiilor de diagnostic bazate pe ECG de efort cu testele de diagnostic imagistic asupra impactului clinic. Aceste studii au arătat că asocierea cu angio-CT sau a imagisticii funcționale clarifică diagnosticul, permite direcționarea terapiei și intervențiilor preventive și reduce riscul potențial de infarct miocardic comparativ cu un ECG de efort. Unele, deși nu toate, studiile de registru au arătat, de asemenea, beneficii similare în ceea ce privește utilizarea unui test de diagnostic imagistic la pacienții tratați în practica clinică de zi cu zi. Prin urmare, se recomandă utilizarea unui test diagnostic imagistic în locul testului ECG cu efort fizic dozat ca test inițial pentru diagnosticul BAC.

Testul ECG cu efort fizic dozat poate fi considerat ca o alternativă pentru diagnosticul BAC dacă testele imagistice nu sunt disponibile, ținând cont de riscul rezultatelor fals-negative și fals-pozitive ale testului. Testul ECG cu efort fizic dozat nu are valoare diagnostică la pacienții cu modificări inițiale ale ECG, care limitează interpretarea evoluției segmentului ST pe parcursul testului (BRS, ritm indus de pacemaker, sindrom Wolff-Parkinson-White, depresia segmentului ST în repaus ≥ 0.1 mV sau la cei care sunt tratați cu digitale). Un ECG de efort oferă informații complementare clinic utile dincolo de modificările ECG și informații valoroase despre prognostic. Prin urmare, aplicarea ECG de efort poate fi luată în considerare la pacienți selectați ca metodă de diagnostic complementară pentru evaluarea simptomelor, modificărilor segmentului ST, toleranței la efort, aritmiilor, răspunsului tensiunii arteriale și riscului de evenimente.

Selectarea testelor diagnostice

Fie un test funcțional sau anatomic poate fi utilizat pentru a stabili diagnosticul de BAC. Un rezumat al principalelor căi de diagnostic este afișat în Figura 4. Pentru deciziile de revascularizare, este nevoie de informații despre anatomie și ischemie.

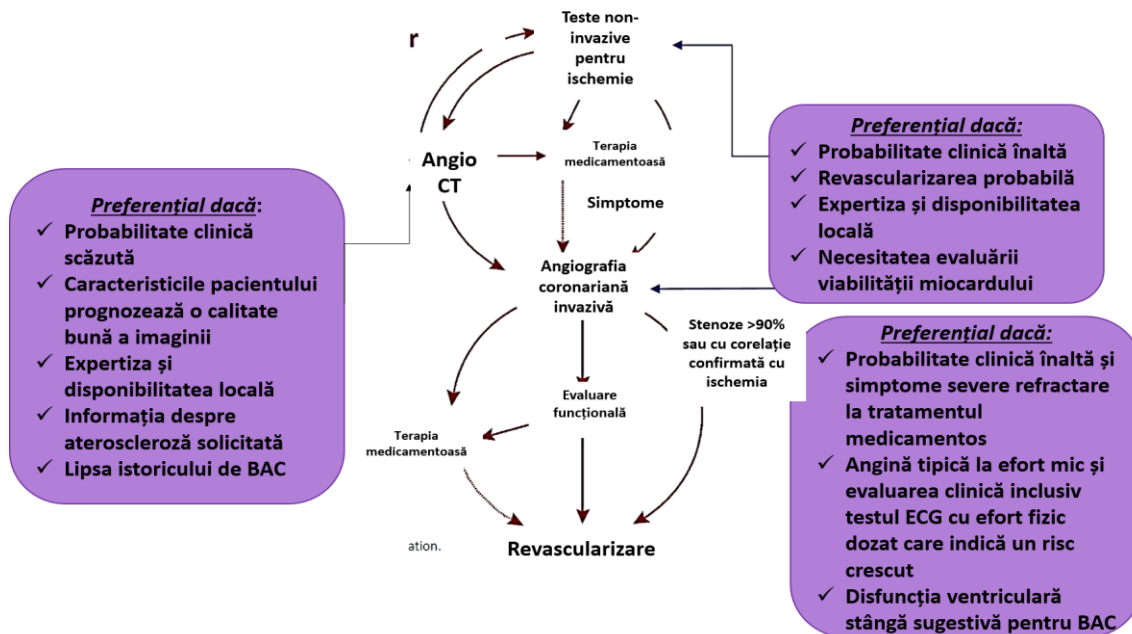


Figura 4. Căile principale de diagnostic la pacienții simptomatici cu suspiciune BAC.

În funcție de condițiile clinice și sistemul național de sănătate, evaluarea pacienților poate începe cu una din cele 3 opțiuni: evaluare non-invazivă, angio-CT coronarian sau angiografia coronariană invazivă. Prin intermediul fiecărei căi, este colectată atât informația anatomică cât și cea funcțională pentru elaborarea unei tactici potrivite de diagnostic și tratament.

Impactul probabilității clinice asupra selecției testelor de diagnostic

Fiecare test de diagnostic non-invaziv are o gamă particulară de probabilitate clinică a BAC în care utilitatea aplicării sale este maximă. Raporturile de probabilitate ale testelor constituie parametri utili ai abilităților lor de a clasifica corect pacienții ce pot fi utilizați pentru a facilita selecția celui mai util test la pacientul individual. Luând în considerație probabilitatea clinică a BAC și raportul de probabilitate a unui anume test, cardiologul poate evalua probabilitatea post-test de BAC după efectuarea testului respectiv. Folosind această abordare, se pot estima intervalele optime de probabilitate clinică pentru fiecare test, unde se pot reclasifica pacienții de la o probabilitate intermediară la probabilitate mică sau înaltă post-test.

Angio-CT coronarian este metoda de elecție pentru pacienții cu o probabilitate clinică redusă de BAC, în absența istoricului de BAC și caracteristici individuale sugestive la o bună calitate a imaginii. Această metodă apreciază ateroscleroza subclinică, dar are capacitatea de a exclude cu o acuratețe înaltă BAC semnificativă atât din punct de vedere anatomic cât și funcțional. Această metodă are o acuratețe mai înaltă atunci când sunt examinate populații cu probabilitate clinică scăzută (9).

Testele funcționale non-invazive pentru identificarea ischemiei tipic au o capacitate înaltă de confirmare a BAC. În studiile clinice, testele imagistice funcționale sunt asociate cu o direcționare mai modestă spre o eventuală angiografie coronariană invazivă în comparație cu strategiile axate doar pe evaluarea imagistică anatomică. Până la luarea deciziilor cu privire la necesitatea revascularizării, la majoritatea pacienților este nevoie de evaluare funcțională a ischemiei (invazivă sau non-invazivă). Astfel, testarea funcțională non-invazivă ar fi de preferat la pacienții în diapazonul de probabilitate clinică cea mai înaltă, dacă este preconizată revascularizarea sau dacă pacientul a fost diagnosticat cu BAC anterior (10).

Pacienții cu suspiciune de BAC, dar care au o probabilitate clinică scăzută $\leq 5\%$, ar putea avea o altă potențială cauză cardiacă a durerii care ar trebui exclusă, iar factorii de risc ajustați în baza scorurilor de risc. La pacienții cu atacuri anginoase frecvente, repetate, neprovocate, angina vasospastică ar trebui suspectată, diagnosticată și tratată corespunzător.

Pe lângă acuratețea diagnostică și probabilitatea clinică, selectarea testelor non-invazive depinde de alte caracteristici ale pacienților, expertiza locală și disponibilitatea testelor. Unele metode de

diagnostic sunt mai potrivite pentru anumite categorii de pacienți. De exemplu, ritmul neregulat și prezența calcificărilor coronariene extinse sunt asociate cu o proastă calitate a imaginilor la angio-CT coronarian, ceea ce face testul nefezabil pentru asemenea pacienți. Ecocardiografia de stress și imaginile de perfuzie SPECT pot fi combinate cu testare de efort dinamică, și pot fi preferabile dacă este solicitată informație suplimentară precum toleranța la efort sau răspunsul FCC la efort. Testul ECG cu efort fizic dozat nu poate fi folosit cu scop diagnostic în prezența modificărilor ECG care împiedică evaluarea ischemiei. Riscurile corelate cu diferite teste de diagnostic necesită de a fi analizate în raport cu beneficiile pentru pacientul individual. De exemplu, expunerea la radiație ionizantă asociată cu angio-CT coronarian și imagistica de perfuzie nucleară (agenții de contrast cu conținut de iod sau chelații cu conținut de gadoliniu) ar trebui luată în considerare. Atunci când testarea este realizată corespunzător, beneficiul clinic al unui diagnostic și tratament corect prevalează semnificativ asupra potențialului risc al investigației.

Evaluarea invazivă

Cu scopuri diagnostice, angiografia coronariană invazivă este necesară doar pentru pacienții cu suspiciune de BAC doar în cazul testelor non-invazive neconcludente, sau excepțional, la pacienții cu profesii speciale datorită unor momente reglatorii speciale. Cu toate acestea, angiografia coronariană invazivă ar putea fi recomandată dacă evaluarea non-invazivă sugerează un risc înalt de evenimente pentru determinarea opțiunilor de revascularizare.

La un pacient cu probabilitate înaltă de BAC și simptome refractare la terapia medicamentoasă sau cu angină la un nivel redus de efort fizic la care evaluarea inițială indică un risc înalt de evenimente, angiografia coronariană precoce fără alte o stratificare non-invazivă a riscului ar fi rezonabilă pentru identificarea leziunilor potențial maleabile pentru revascularizare. Evaluarea funcțională invazivă ar trebui să completeze angiografia, în special la pacienții cu stenoze coronariene de 50-90% sau boală multivasculară, luând în considerare neconcordanța frecventă între severitatea angiografică și cea hemodinamică a stenozelor coronariene. Integrarea sistematică a angiografiei invazive cu FFR a demonstrat o modificare a strategiilor de management a stenozelor de 30-50% la pacienții supuși angiografiei invazive electivă.

Rezerva coronariană vasodilatatoare și măsurarea rezervei fracționale a presiunii de flux intracoronarian

Ambele tehnici (RCV, FFR) implică inducerea hiperemiei (vasodilatației coronariene) prin injectarea intracoronariană a vasodilatatoarelor. RCV reprezintă raportul dintre viteza fluxului în condiții de hiperemie și cel din condiția bazală, reflectând rezistența la flux a arterelor epicardice și restul patului coronarian. Este dependent atât de microcirculație cât și de severitatea leziunilor la nivelul arterelor epicardice (11).

FFR este calculată ca raportul dintre presiunea distală coronariană și presiunea în aortă măsurată în timpul hiperemiei maxime. O valoare normală pentru FFR este de 1,0 indiferent de statusul microcirculației și o FFR <0,75 este întotdeauna patologică.

Măsurătorile fiziologice pot facilita diagnosticul în cazul stenozelor intermediare angiografic (estimate vizual la 30-70%). Măsurarea RFF este utilă în diferențierea pacienților cu prognostic bun pe termen lung (de exemplu pacienții cu RFF >0,75) care nu au nevoie de revascularizare și pacienții care necesită revascularizare (RFF <0,75).

Ultrasonografia intracoronariană

Ultrasonografia intracoronariană permite obținerea imaginilor din interiorul vaselor coronariene prin trecerea unui cateter cu ultrasunete prin lumenul coronarian. Ultrasonografia intravasculară permite:

- măsurarea cu acuratețe a diametrului lumenului coronarian
- evaluarea leziunilor excentrice, a remodelării și cuantificarea depozitelor de aterom și de calciu
- evaluarea detaliată a leziunilor țintă posibile de a fi tratate intervențional
- plasarea stenturilor, poziția și expansiunea lor

•determinarea vasculopatiei de transplant

Tehnologia a adus avantaje în ceea ce privește informațiile despre placa aterosclerotică și progresia ei, oferind o evaluare cantitativă și calitativă a anatomiei coronariene substanțial îmbunătățită comparativ cu arteriografia de contrast și, fără îndoială, are un rol important în evaluarea clinică specializată, în special în ceea ce privește intervenția pe arterele coronare. Totuși, este o investigație utilizată adecvat în condiții clinice specifice și în scop de cercetare mai mult decât ca o investigație de prima linie de pentru BAC (12).

Tabelul 6. Utilizarea testelor diagnostic pentru managementul diagnostic al pacienților simptomatici cu suspiciune de boală a arterelor coronare

Recomandări	Clasa	Nivel
Evaluarea imagistică funcțională non-invazivă pentru aprecierea ischemiei miocardice sau angio-CT coronarian este recomandat ca test inițial pentru diagnosticarea BAC la pacienții simptomatici la care BAC obstructivă nu poate fi exclusă doar prin evaluare clinică	I	B
Este recomandată selectarea metodei inițiale de evaluare non-invazivă în funcție de probabilitatea clinică și alte caracteristici ale pacientului care influențează acuratețea testului, experiența locală și disponibilitate	I	C
Imagistica funcțională pentru ischemia miocardică este recomandată dacă angio-CT coronarian a relevat BAC de importanță funcțională incertă sau nu este relevant	I	B
Angiografia invazivă este recomandată ca evaluare alternativă pentru diagnosticarea BAC la pacienții cu probabilitate clinică înaltă, simptome severe refractare la terapia medicamentoasă sau angina tipică la efort mic, iar evaluarea clinică indică un risc crescut. Evaluarea funcțională invazivă trebuie să fie disponibilă și utilizată pentru evaluarea stenozelor până la revascularizare, cu excepția stenozelor de grad foarte avansat (>90% din diametru)	I	B
Angiografia coronariană invazivă cu evaluarea funcțională invazivă ar trebui luată în considerare pentru confirmarea diagnosticului de BAC la pacienții cu un diagnostic incert la evaluarea non-invazivă	IIa	B
Angio-CT coronarian ar trebui luat în considerare ca alternativă a angiografiei invazive dacă alte teste non-invazive sunt echivoce sau neconcludente	IIa	C
Angio-CT coronarian nu este recomandat în cazul calcificărilor coronariene extensive, pulsului aritmic, obezității semnificative, incapacitatea de colaborare cu respectarea indicațiilor de reținere a respirației, sau oricare alte condiții care periclitează obținerea unor imagini acceptabile	III	C
Detectarea calciului coronarian prin CT nu este recomandată pentru identificarea pacienților cu BAC obstructivă	III	C

Metodele de efectuare a angiografiei coronariene s-au îmbunătățit considerabil, rezultând în reducerea ratei complicațiilor și recomandarea frecventă a externărilor post procedurale precoce. Acestea sunt deosebit de valabile în cazul angiografiilor realizate prin abordare radială. Rata complicațiilor majore asociate cu investigațiile de rutină prin abordare femurală – în mare parte hemoragiile ce necesită hemotransfuzii este de 0,5-2%. Rata mortalității, infarctului miocardic sau accidentelor vasculare cerebrale este în jur de 0,1-0,2%.

Angiografia coronariană invazivă nu ar trebui efectuată la pacienții cu angină pectorală care refuză procedurile invazive, care preferă evitarea revascularizării, cei care nu sunt candidați pentru revascularizarea percutană (PCI) sau bypass aorto-coronarian (CABG), sau la care revascularizarea nu este presupusă de a ameliora statutului funcțional sau calitatea vieții (10).

Tabelul 7. Utilizarea testelor ECG cu efort fizic dozat pentru managementul diagnostic al pacienților simptomatici cu suspiciune de boală a arterelor coronare

Recomandări	Clasa	Nivel
Testul ECG cu efort fizic dozat este recomandat pentru evaluarea toleranței la efort, a simptomelor, aritmiilor, răspunsului TA și riscului de evenimente la pacienți selectați	I	C
Testul ECG cu efort fizic dozat ar putea fi luat în considerare ca un test alternativ pentru confirmarea sau excluderea BAC când metodele imagistice non-invazive nu sunt disponibile	IIb	B
Testul ECG cu efort fizic dozat ar putea fi luat în considerare pe fundal de tratament pentru evaluarea controlului simptomelor și ischemiei	IIb	C
Testul ECG cu efort fizic dozat nu este recomandat cu scopuri diagnostice la pacienții cu subdenivelarea segmentului ST $\geq 0,1\text{mV}$ pe ECG de repaus tratați cu digoxină	III	C

Pasul 6: Evaluarea riscului evenimentelor cardiovasculare

Evaluarea riscului de evenimente este recomandată pentru fiecare pacient evaluat pentru suspiciunea de BAC sau cu BAC diagnosticată *de novo*, având un impact major asupra deciziilor terapeutice. Procesul stratificării riscului servește la identificarea pacienților cu risc înalt de evenimente cardiovasculare care vor beneficia de revascularizare dincolo de ameliorarea simptomelor. Stratificarea riscului de evenimente de obicei se bazează pe evaluările utilizate pentru stabilirea diagnosticului de BAC. Toți pacienții ar trebui supuși aprecierii riscului de evenimente cardiovasculare utilizând evaluarea clinică, raportarea funcției VS utilizând ecocardiografia de stress și, în majoritatea cazurilor, evaluarea non-invazivă a ischemiei sau anatomiei coronariene. Cu toate că valoarea diagnostică a ECG de efort este limitată, înregistrarea subdenivelării segmentului ST la un efort mic în asociere cu simptome clinice la efort (angină sau dispnee), capacitate de efort redusă, aritmie ventriculară complexă sau aritmii asociate cu răspuns presor neadecvat sunt markeri ai riscului înalt de mortalitate cardiovasculară. Pacienții cu angină tipică și disfuncție de ventricul stâng cu un *pattern* sugestiv pentru BAC de asemenea sunt cu risc înalt de mortalitate cardiovasculară. Angiografia coronariană invazivă pentru stratificarea riscului va fi realizată doar într-un subgrup selectat de pacienți, iar realizarea suplimentară a FFR ar putea fi necesară pentru stratificarea riscului în anumite circumstanțe (13).

Definiția nivelelor de risc

La pacienții cu diagnosticul de SCC deja stabilit, riscul mortalității cardiace anuale este utilizat pentru descrierea riscul de evenimente. Risc înalt de evenimente este definit ca o rată a mortalității cardiace $>3\%$ pe an, iar o rată scăzută a mortalității cardiace este $< 1\%$ pe an. Definițiile riscului înalt de evenimente bazate pe rezultatele testelor de diagnostic la pacienții simptomatici sau la cei cu SCC confirmat este indicat în tabelul 7.

Tabelul 8. Recomandări pentru evaluarea riscului

Recomandări	Clasa	Nivel
Stratificarea riscului este recomandată în baza evaluării clinice și rezultatelor testelor inițiale de diagnostic a BAC	I	B
Ecocardiografia de repaus este recomandată pentru evaluarea funcției VS tuturor pacienților cu suspiciune de BAC	I	C

Stratificarea riscului preferențial prin metode imagistice de stress sau angio CT coronarian (în funcție de disponibilitate și experiența locală), sau, alternativ testul ECG cu efort fizic dozat (dacă se poate realiza un efort semnificativ și ECG permite identificarea modificărilor ischemice), este recomandat pacienților cu suspiciune sau diagnostic recent de BAC	I	B
La pacienții simptomatici cu un profil de risc înalt, ACI complementată de FFR este recomandată pentru stratificarea riscului cardiovascular, în special dacă simptomele nu au un răspuns corespunzător la tratamentul medicamentos, iar revascularizarea este oportună pentru ameliorarea prognosticului	I	A
La pacienții asimptomatici sau cu simptome ușoare, ACI+FFR este recomandată celor tratați medicamentos, la care stratificarea non-invazivă a riscului indică un risc înalt de evenimente iar revascularizarea este considerată pentru ameliorarea prognosticului	I	A
ACI completată de ghidarea fiziologică invazivă (FFR) ar trebui să fie luată în considerare în scopuri de stratificare a riscurilor, în cazul pacienților cu rezultate neconcludente sau conflictuale din testarea neinvazivă	IIa	B
Dacă CTA coronariană este disponibilă pentru stratificarea riscului de evenimente, imagistica de stress suplimentară trebuie efectuată înainte de referirea unui pacient cu puține/fără simptome pentru ACI	IIa	B
Evaluarea ecocardiografică a deformării longitudinale globale oferă informații incrementale pentru FEVS și poate fi luată în considerare atunci când FEVS este > 35%	IIb	B
Ultrasonografia intravasculară poate fi luată în considerare pentru stratificarea riscului la pacienții cu stenoză intermediară de trunchi coronarian comun	IIb	B
ACI nu este recomandată doar pentru stratificarea riscului	III	C

Este important de menționat faptul că nivelul de risc este diferit de evaluarea riscului conform SCORE la subiecții asimptomatici fără diabet care sunt aparent sănătoși. SCORE definește mortalitatea cardiovasculară pentru 10 ani la pacienții asimptomatici.

Tabelul 9. Definițiile riscului înalt de evenimente pentru diferite metode de diagnostic la pacienții cu SCC

Testul ECG cu efort fizic dozat	Mortalitate cardiovasculară >3% per an conform Duke Treadmill Score
Imagistica PET sau SPECT	Area ischemiei ≥ 10% din ventriculul stâng
Ecocardiografia de stress	≥ 3 dintre cele 16 segmente cu hipokinezie sau akinezie indusă de stress
RMN cardiac	≥2 dintre cele 16 segmente cu defecte de perfuzie induse de stress sau ≥ 3 segmente disfuncționale induse de dobutamină
Angio-CT coronarian sau angiografia coronariană invazivă	Afectare trivasculară cu stenoze proximale, afectarea trunchiului coronarian sau stenoze proximale ale arterei descendente anterioare
Testarea invazivă funcțională	FFR ≤0,8, iwFR ≤ 0,89

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Sindromul coronarian cronic

C.2.1.1. Factorii de risc pentru SCC

Caseta 2. Factorii de risc pentru SCC

- Hipertensiunea
- Dislipidemia:
 - ✓ Colesterol total > 5 mmol/l (190 mg/dl)
sau
 - ✓ LDL-colesterol > 3 mmol/l (115 mg/dl)
sau
 - ✓ HDL-colesterol: B<1mmol/l (40 mg/dl), F<1,2 mmol/l (46 mg/dl)
sau
 - ✓ Trigliceride >1,7 mmol/l (150 mg/dl)
- Glicemia a jeun >5,6 mmol/l
- Stilul de viață sedentar
- Obezitatea
- Fumatul
- Vârsta înaintată
- Istoricul familial de afecțiune cardiovasculară

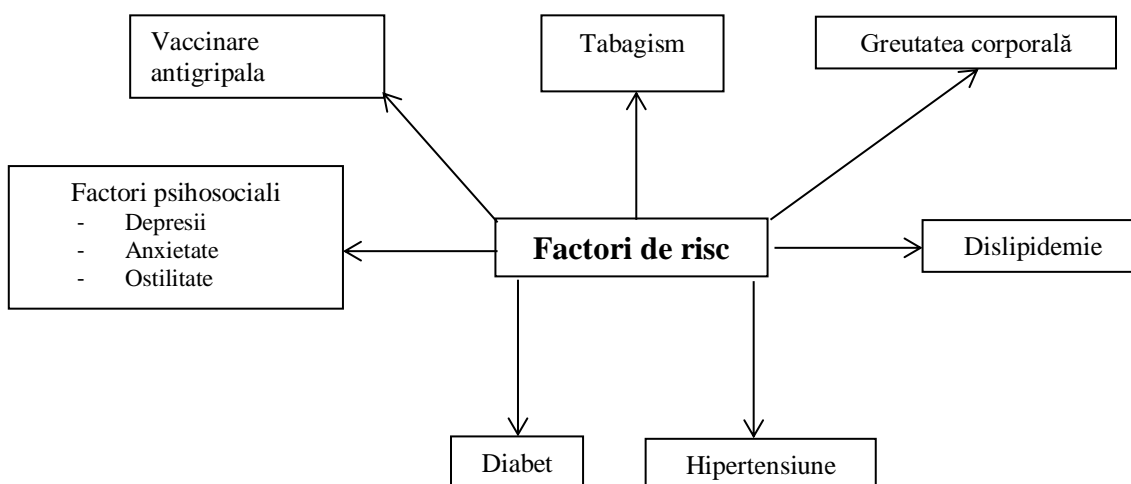


Figura 5. Controlul factorilor de risc

C.2.1.2. Angina pectorală tipică. Simptome și semne

Caseta 3 . Angina pectorală tipică. Durerea.

Localizare: de regulă în regiunea toracică anterioară, retrosternal, dar poate fi resimțită în orice regiune de la epigastru până în mandibulă și dinți, interscapulovertebral sau în brațe și mai jos, până la degete

Caracter: adesea descrisă ca presiune, apăsare, greutate, uneori strangulare, constricție sau arsură. Severitatea disconfortului variază mult și nu este legată de severitatea bolii coronariene subiacente.

Durata: 5 - 10 minute în majoritatea cazurilor.

Relația cu efortul: simptomatologia se accentuează la creșterea gradului de efort, ca de exemplu, mersul pe un plan înclinat, și dispare rapid în câteva minute, când factorul cauzal este înlăturat.

La fel, exacerbarea simptomatologiei poate apărea după o masă copioasă sau la primele ore ale dimineții.

Răspunsul la nitrați: nitrații administrați sublingual sau per oral determină remiterea rapidă a anginei.

Simptome asociate: dispnee, fatigabilitate, slăbiciune, greață, neliniște.

C.2.1.3. Diagnostic diferențial. Durerea non-anginoasă**Caseta 4. Durerea non-anginoasă**

- lipsesc caracteristicile descrise în caseta precedentă,
- poate implica doar o porțiune limitată la nivelul hemitoracelui stâng,
- durează ore sau chiar zile,
- în mod normal nu este ameliorată de administrarea NTG (deși acest fenomen poate să apară în cazul spasmului esofagian),
- poate fi provocată la palpare.

C.2.1.4. Pacienții cu insuficiență cardiacă nou instalată sau cu funcție ventriculară stângă scăzută

Boală coronariană stabilă (BCS) este cea mai frecventă cauză de IC din Europa, cea mai mare parte a dovezilor provenite din trialuri și pe care se bazează recomandările de management fiind bazată pe studii realizate la pacienți cu cardiomiopatie ischemică. Mecanismele fiziopatologice conduc la disfuncție sistolică din cauza injuriei și ischemiei miocardice, majoritatea pacienților cu IC simptomatică având fracție de ejeție redusă (<40%) deși pacienții cu SCC pot avea și IC simptomatică cu FE prezervată (≥50%).

Istoricul ar trebui să includă evaluarea simptomelor sugestive de IC, în special toleranța la efort și dispneea de efort. Toate evenimentele majore anterioare legate de BCS inclusiv IM și proceduri de revascularizare trebuie înregistrate, precum și toate comorbiditățile cardiovasculare majore care necesită tratament precum FA, hipertensiune sau disfuncție valvulară și comorbiditățile non-cardiovasculare precum BCR, diabet, anemie sau cancer. Terapia medicamentoasă actuală, aderența și toleranța trebuie să fie evaluate.

Examenul fizic ar trebui să evalueze statusul nutrițional al pacienților și să estimeze vârsta biologică și abilitățile cognitive. Semnele fizice care trebuie înregistrate includ frecvența cardiacă, ritmul cardiac, TA în clinostatism, suflurile sugestive de stenoză aortică sau insuficiență mitrală, semnele de congestie pulmonară cu raluri bazale sau efuziune pleurală, semnele de congestie sistemică cu edeme dependente de poziție, hepatomegalie și presiune venoasă jugulară crescută. *O ECG* de standard furnizează informații despre frecvența și ritmul cardiac, extrasistole, semne de ischemie, unde Q patologice, hipertrofie, tulburări de conducere și bloc de ramură.

Imagistica ar trebui să includă examinarea ecocardiografică și Doppler pentru a evalua aspectele de cardiomiopatie ischemică cu IC cu fracție de ejeție redusă, IC cu fracție de ejeție moderat alterată sau IC cu fracție de ejeție prezervată, de disfuncție sistolică VS focală/difuză sau de ventricul drept, semnele de disfuncție diastolică, de hipertrofie, volumele cavităților, funcția valvulară și semnele de hipertensiune pulmonară. Radiografia toracică poate detecta semne de congestie pulmonară, edem interstițial, infiltrat sau efuziune pleurală. Dacă nu este deja cunoscută, angiografia coronariană (sau angio CT-ul coronarian) ar trebui să fie realizată pentru a stabili prezența și extensia BCS și pentru a evalua potențialul de revascularizare.

Analizele de laborator ar trebui să evalueze nivelurile de peptid natriuretic pentru a exclude diagnosticul de IC. Atunci când este prezentă, severitatea IC poate fi evaluată. Funcția renală și electroliții serici ar trebui să fie măsurăți de rutină pentru a detecta apariția insuficienței renale, a hiponatremiei sau hiperpotasemiei, mai ales la inițierea și în timpul creșterii dozelor terapiei farmacologice.

Managementul pacienților cu IC simptomatică necesită terapie diuretică adecvată, preferabil cu un diuretic de ansă, pentru ameliorarea semnelor și simptomelor de congestie pulmonară și sistemică. La toți pacienții simptomatici cu IC se recomandă atât inhibitori ai sistemului RAA (inhibitorii ECA, sartani și inhibitorii receptorilor de angiotensină-inhibitor de neprilysin) cât și ai sistemului nervos adrenergic (beta-blocante). La pacienții cu simptome persistente, se recomandă și antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi. Creșterea dozelor acestor medicamente ar trebui să fie graduală pentru a evita hipotensiunea sistolică simptomatică, insuficiența renală și hiperpotasemia.

Pacienții care rămân simptomatici, cu disfuncție sistolică VS și semne de aritmii ventriculare sau bloc de ramură, ar putea fi eligibili pentru implantarea unui dispozitiv [terapie de resincronizare cardiacă

(CRT)/ defibrilator implantabil]. Astfel de dispozitive pot ameliora simptomele, pot reduce morbiditatea și pot ameliora supraviețuirea. Pacienții cu IC se pot decompensa rapid după apariția unei aritmii atriale sau ventriculare și ar trebui să fie tratați conform Ghidurilor actuale. Pacienții cu IC și stenoză aortică sau insuficiență mitrală semnificative hemodinamic pot necesita intervenții percutane sau chirurgicale (17, 18).

Revascularizarea miocardică ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu IC eligibili pe baza simptomelor, anatomiei coronariene și profilului de risc. Revascularizarea cu succes la pacienții cu IC secundară unei cardiomiopatii ischemice poate ameliora disfuncția VS și prognosticul prin reducerea ischemiei în cazul miocardului hibernant dar viabil. Dacă este disponibilă, cooperarea cu o echipă de IC multidisciplinară este puternic recomandată.

Tabelul 10. Recomandări generale pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene cronice și insuficiență cardiacă simptomatică secundară cardiomiopatiei ischemice și disfuncție sistolică ventriculară stângă

Recomandări pentru terapia medicamentoasă	Clasa	Nivel
Terapia diuretică este recomandată la pacienții simptomatici cu semne de congestie pulmonară sau sistemică pentru ameliorarea simptomelor IC.	I	B
Beta-blocantele sunt recomandate drept componente esențiale ale tratamentului datorită eficacității lor atât în reducerea anginei cât și a morbidității și mortalității în IC.	I	A
Terapia cu inhibitor ECA este recomandată la pacienții cu IC simptomatică sau disfuncție VS asimptomatică post-IM pentru ameliorarea simptomelor și pentru reducerea morbidității și mortalității.	I	A
Sartanii sunt recomandați ca o alternativă în cazul pacienților care nu tolerează inhibitorii ECA sau inhibitorii receptorilor de angiotensină-inhibitor de neprilysin la pacienții cu simptome persistente în ciuda terapiei medicamentoase optimale.	I	B
Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi sunt recomandați la pacienții care rămân simptomatici în ciuda tratamentului adecvat cu un inhibitor ECA sau cu un beta-blocant, pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea.	I	A
Un nitrat oral cu acțiune scurtă sau transcutanat ar trebui să fie luat în considerare (tratament antianginos eficient, sigur de administrat în IC).	IIa	A
Ivabradina ar trebui să fie luată în considerare la pacienții aflați în ritm sinusal, cu FEVS $\leq 35\%$ și o frecvență cardiacă de repaus >70 bpm care rămân simptomatici în ciuda tratamentului adecvat cu beta-blocant, inhibitor ECA și antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea.	IIa	B
Amlodipina poate fi luată în considerare pentru ameliorarea anginei la pacienții cu IC care nu tolerează beta-blocante și este considerată sigură pentru administrare în IC.	IIb	B
Pentru dispozitive, comorbidități și revascularizare		
La pacienții cu IC și bradicardie cu bloc atrioventricular de grad înalt care necesită stimulare, se recomandă mai degrabă un CRT cu pacemaker decât stimularea ventriculară dreaptă.	I	A
Defibrilatorul implantabil este recomandat în cazul pacienților cu aritmii ventriculare documentate care cauzează instabilitate hemodinamică (prevenție secundară), precum și în cazul pacienților cu IC și FEVS $\leq 35\%$, pentru a reduce riscul de moarte subită cardiacă și mortalitatea de orice cauză.	I	A
CRT-ul este recomandat pentru pacienții simptomatici cu IC aflați în RS care au o durată a QRS ≥ 150 msec și morfologie de BRS a QRS și FEVS $\leq 35\%$ în ciuda terapiei medicale optimale pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.	I	A
CRT-ul este recomandat pentru pacienții simptomatici cu IC aflați în RS care au o durată a QRS 130-149 msec și morfologie de BRS a QRS și FEVS $\leq 35\%$ în ciuda	I	B

terapii medicale optimale pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.		
Sunt recomandate evaluarea extensivă a riscului și managementul multidisciplinar, inclusiv tratamentul comorbidităților majore precum hipertensiunea, hiperlipidemia, diabetul, anemia și obezitatea, precum și oprirea fumatului și modificări ale stilului de viață.	I	A
Revascularizarea miocardică este recomandată atunci când angina persistă în ciuda tratamentului cu medicamente antianginoase.	I	A
ECA = enzima de conversie a angiotensinei; bpm = bătăi pe minut; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; IC = insuficiență cardiacă; BRS = bloc de ramură stângă; VS = ventriculară stângă; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; IM = infarct miocardic.		

C.2.1.5. Pacienții cu diagnostic de sindrom coronarian cronic de lungă durată

La pacienții care au un diagnostic de SCC de lungă durată sunt necesare tratament și supraveghere pe tot parcursul vieții. Evoluția clinică a pacienților cu SCC poate fi benignă de-a lungul timpului. Cu toate acestea pacienții cu SCC pot dezvolta o serie de complicații cardiovasculare sau pot fi supuși unor intervenții terapeutice, unele aflate în directă legătură cu BAC de bază, iar altele având interacțiuni terapeutice sau prognostice cu boala de bază. Riscul de complicații poate apărea inclusiv la pacienți asimptomatici și ca urmare evaluarea statusului de risc se aplică atât pacienților simptomatici cât și asimptomatici.

Evaluarea periodică a riscului individual al pacientului poate fi luată în considerare. S-a demonstrat că scorurile care utilizează parametrii clinici prezic evoluția la pacienții cu SCC. Mai mult decât atât, dacă parametrii clinici sunt completați cu biomarkeri, scorul de risc ar putea avea o acuratețe chiar mai mare. În 2017 a fost dezvoltat și validat extern un model de risc bazat pe biomarkeri pentru predicția mortalității cardiovasculare la pacienții cu SCC.

C.2.1.6. Pacienții cu simptome stabilizate la <1 an de la un sindrom coronarian acut sau pacienții cu revascularizare recentă

După revascularizare și/sau după un SCA stabilizat (<1an) pacienții ar trebui să fie monitorizați cu mai multă atenție, deoarece aceștia se află la risc mai crescut de complicații și pentru că sunt supuși modificărilor tratamentului farmacologic (19). Astfel, recomandăm cel puțin două vizite ambulatorii în primul an de urmărire. La un pacient care a avut disfuncție sistolică VS înainte de procedura de revascularizare sau după SCA, reevaluarea funcției VS ar trebui să fie luată în considerare la 8-12 săptămâni de la intervenție. Este posibil ca funcția cardiacă să fie ameliorată, datorită unor mecanisme precum recuperarea miocardului hibernant sau siderat care pot fi reversate prin revascularizare (20,21). Invers, funcția cardiacă s-ar fi putut deteriora în contextul altor BCV concomitente (de ex. boli valvulare, infecții sau inflamații, aritmii etc.). În astfel de cazuri, acești alți factori nocivi trebuie să fie identificați și tratați. De asemenea, evaluarea neinvazivă a ischemiei miocardice poate fi luată în considerare după revascularizare pentru a exclude ischemia reziduală sau pentru a documenta ischemia reziduală ca punct de reper pentru evaluările ulterioare.

C.2.1.7. Pacienții la >1 an după diagnosticul initial sau după revascularizare

Pentru a evalua riscul pacientului este necesară evaluarea anuală de către un cadru medical cu specializare cardiovasculară (cardiolog, medic generalist sau asistent medical), chiar dacă pacientul este asimptomatic. Se recomandă ca evaluarea anuală să analizeze statusul clinic general al pacientului și compliancea la terapia medicamentoasă, precum și profilul de risc (reflectat prin scorurile de risc). Analizele de laborator – care includ profilul lipidic, funcția renală, hemoleucograma completă și eventual biomarkeri – ar trebui efectuate o dată la fiecare doi ani (19). Un pacient al cărui scor de risc se înrăutățește de-a lungul timpului ar putea necesita terapie și măsuri diagnostice mai intense, cu toate că nu s-a dovedit încă că terapia ghidată de scorurile de risc ameliorează evoluția. ECG în 12 derivații ar trebui să fie parte a tuturor acestor vizite pentru a evidenția frecvența cardiacă și ritmul cardiac, pentru a detecta modificările sugestive de ischemie/infarct silențios și pentru a evidenția anomaliile segmentelor electrocardiografice specifice (de ex. PR, QRS, QT). Poate fi benefică evaluarea funcției VS (diastolice

și sistolice), a statusului valvular și a dimensiunilor cardiace la pacienții aparent asimptomatici o dată la fiecare 3-5 ani (20,21). În cazurile în care se observă o reducere inexplicabilă a funcției sistolice VS, mai ales cu caracter regional, se recomandă evaluarea imagistică a anatomiei coronariene. De asemenea poate fi benefică evaluarea neinvazivă pentru ischemie silențioasă la pacienții aparent asimptomatici o dată la fiecare 3-5 ani, preferabil prin utilizarea unei test imagistic de stres. Angio CT-ul coronarian nu ar trebui utilizat pentru urmărirea pacienților cu BCS cunoscută în ciuda calităților sale în evaluarea morfologică datorită lipsei de informații funcționale legate de ischemie. Cu toate acestea, angioCT-ul coronarian poate fi utilizat pentru cazuri individuale, ca de exemplu pentru evaluarea patenței grafturilor de bypass aorto-coronarian. Profilul lipidic și statusul glicemic ar trebui să fie reevaluate periodic pentru evaluarea eficienței tratamentului și, la pacienții fără diabet pentru a detecta eventuala apariție a diabetului. Nu există date care să susțină recomandări legate de frecvența reevaluării acestor factori de risc, dar consensul sugerează evaluare anuală. Markerii inflamatori crescuți, în special proteina C reactivă înalt sensibilă, au fost asociați de asemenea cu un risc crescut de evenimente la pacienții cu și fără BAC în multiple studii (22), deși robustețea asocierii a fost pusă sub semnul întrebării din cauza bias-ului de raportare și publicare (23). În plus, factorul von Willebrand, interleukina 6 și peptidul natriuretic N-terminal tip pro-B (NT-proBNP) au fost identificați ca predictori de prognostic. Alți biomarkeri disponibili pe scară largă care au dovedit că prezic prognosticul la pacienții cu SCC includ frecvența cardiacă, hemoglobina și numărul de leucocite (24). Scorurile bazate pe agregate de biomarkeri ar putea avea mai mult succes decât biomarkerii individuali. Un scor bazat pe multipli biomarkeri care combină proteina C reactive înalt sensibilă, proteina de șoc termic 70 și produși de degradare ai fibrinei îmbunătățește semnificativ parametrul C-statistic și indicele de reclasificare netă față de modelul de bază care utilizează date clinice (25). Rezultate similare au fost raportate și pentru combinația de troponină T cardiacă înalt sensibilă, NT-proBNP și LDL-c. Mai multe studii au arătat că scorurile de risc genetic îmbunătățesc predicția riscului suplimentar față de factorii de risc tradiționali în eșantioane din populația generală (26,27) și prezic evenimente recurente la populații cu SCC cunoscută (28). Cu toate că există o valoare prognostică adăugată prin utilizarea mai multor biomarkeri individuali sau agregați, nu există deocamdată dovezi că utilizarea de rutină a acestora duce la o îngrijire mai bună a pacienților. Cu toate acestea, aceste evaluări ar putea avea un rol la pacienți selectați (de ex. atunci când se testează anomalii hemostatice la pacienții cu IM în antecedente și fără factori de risc convenționali sau la cei cu istoric familial puternic de BCI). Pacienții cu simptome evidente de SCA ar trebui să fie trimiși rapid pentru evaluare, aplicând Ghidurile actuale de diagnostic și management. În cazul pacienților cu simptome mai puțin clare, este recomandată imagistica de stress și dacă aceasta nu este disponibilă iar ECG de repaus nu este suficient de exact în identificarea ischemiei se poate folosi ca alternativă ECG de efort. La pacienții cu angină severă și cu profil de risc clinic foarte înalt se recomandă trimiterea directă către angiografia coronariană invazivă, cu condiția ca evaluarea fiziologică ad-hoc a semnificației hemodinamice a stenozei să fie disponibilă de rutină în laboratorul de cateterism [de ex. rata fără undă instantanee (iwFR) sau FFR]. De asemenea angiografia coronariană invazivă este recomandată la pacienții cu semne de ischemie semnificativă la testarea neinvazivă.

C.2.2. Angină fără boală obstructivă a arterelor coronare epicardice

În practica clinică apar frecvent discrepanțe majore între rezultatele privind anatomia coronariană, prezența simptomelor și rezultatele testelor neinvazive. Acești pacienți necesită o atenție deosebită, întrucât angina și boala neobstructivă se asociază cu un risc crescut de evenimente clinice adverse (29). Randamentul diagnostic redus al angiografiei coronariene invazive poate fi explicat prin prezența: (i) stenozelor cu severitate angiografică ușoară sau moderată sau a îngustărilor coronariene difuze, cu semnificație funcțională subestimată la angiografia coronariană invazivă; (ii) tulburărilor care afectează microcirculația și care depășesc capacitatea de evaluare a tehnicilor angiografice; (iii) stenozelor dinamice ale vaselor epicardice cauzate de spasm coronarian sau punți intramiocardice care nu sunt evidențiate în timpul angioCT sau al angiografiei coronariene invazive. Măsurare presiunii intracoronariene este utilă pentru rezolvarea primului scenariu. În cadrul bilanțului diagnostic, pacienții cu angină și/sau ischemie miocardică ce prezintă stenoze coronariene cu valori ale FFR sau iwFR non-ischemice pot fi de asemenea clasificați ca având boală epicardică neobstructivă.

Prezența unor simptome tipice de angină și a testelor neinvazive anormale la pacienți cu boală epicardică neobstructivă ar trebui să ridice suspiciunea unei cauze neobstructive a ischemiei. Destul de frecvent, și în special ca urmare a persistenței simptomelor, pacienții cu angină și boală neobstructivă sunt supuși la multiple teste diagnostice, inclusiv la explorări angioCT și angiografii coronariene invazive repetate, care contribuie la creșterea costurilor cu serviciile medicale (30). Deoarece căile diagnostice pentru investigarea microcirculației sau a tulburărilor coronariene vasomotorii deseori nu sunt implementate, diagnosticul final susținut de date obiective este rareori atins. Din acest motiv, depresia și spaima nu sunt rare la această populație clinică. De notat faptul că utilizarea unei abordări structurate, sistematice pentru explorarea tulburărilor microcirculatorii și vasomotorii la pacienții cu BCS neobstructivă, așa cum este prezentat mai jos, a demonstrat creșterea randamentului diagnostic (31). Mai mult decât atât, un trial clinic randomizat cu grup control, publicat în 2018 a observat că la pacienții cu boală coronariană neobstructivă, tratamentul individualizat ghidat de rezultatele testelor intracoronariene [rezerva coronariană de flux (RCF), rezistența microcirculatorie și testarea cu acetilcolină] a dus la reducerea semnificativă a simptomelor anginoase față de tratamentul medicamentos convențional, neghidat (32).

C.2.2.1. Angina microvasculară

Pacienții cu angină microvasculară prezintă în mod tipic angină de efort, semne de ischemie la testele neinvazive și fie absența stenozelor fie stenoze ușoare-moderate (40-60%) la evaluarea prin angiografie coronariană invazivă sau angio CT, care sunt considerate nerelevante funcțional (33). Dată fiind similitudinea simptomelor anginoase, originea microvasculară a anginei este suspectată de obicei după excluderea stenozelor obstructive ale arterelor coronare epicardice, în timpul evaluării diagnostice a pacienților cu suspiciune de ischemie miocardică.

Tulburările de cinetică parietală regională ale VS apar rareori în timpul testelor de efort sau de stres la pacienții cu angină microvasculară (34). Unii pacienți pot prezenta de asemenea un profil mixt al anginei, cu apariția ocazională de episoade în repaus, în special asociate cu expunerea la frig.

Angina microvasculară secundară, în absența obstrucției epicardice, poate să apară ca rezultat al unor afecțiuni cardiace sau sistemice, inclusiv al celor care cauzează hipertrofia VS (precum cardiomiopatia hipertrofică, stenoza aortică sau boala cardiacă hipertensivă) sau inflamație (precum miocardita sau vasculitele) (35).

C.2.2.1.1 Stratificarea riscului

Prezența disfuncției microcirculatorii la pacienții cu SCC presupune un prognostic mai sever decât cel estimat inițial, probabil pentru că cele mai recente date s-au bazat pe urmărirea pacienților la care anomaliile microcirculației au fost documentate obiectiv prin tehnici invazive și neinvazive (36). Disfuncția microcirculatorie precede dezvoltarea leziunilor epicardice, în special la femei, și se asociază cu un prognostic mai nefavorabil. În rândul pacienților diabetici supuși evaluării diagnostice, cei fără boală epicardică obstructivă dar care au o rezervă coronariană de flux anormală au un prognostic pe termen lung la fel de nefavorabil ca cei cu boală epicardică obstructivă. La pacienții cu stenoze coronariene nesemnificative la evaluarea FFR, prezența unei rezerve coronariene de flux anormale se asociază cu un exces de evenimente pe termen lung, în special atunci când indexul rezistenței microcirculatorii (IRM) este și el anormal (37).

C.2.2.1.2 Diagnosticul

Posibilitatea unei origini microcirculatorii a anginei ar trebui luată în considerare la pacienții cu angină tipică, teste funcționale neinvazive anormale și vase coronariene care sunt fie normale fie au stenoze ușoare considerate nesemnificative funcțional la angiografia coronariană invazivă sau angioCT. Una dintre cele mai mari provocări în evaluarea extensivă a funcției microvasculare o reprezintă testarea celor două mecanisme principale ale disfuncției separat: conductanța microcirculatorie alterată și reglarea arteriolară anormală. Cu toate acestea, identificarea căii afectate este de importanță critică pentru inițierea tratamentului medicamentos în vederea ameliorării simptomelor pacientului (32).

Conductanța microcirculatorie alterată poate fi diagnosticată prin măsurarea rezervei coronariene de flux sau a rezistenței microcirculatorii minime (inversul conductanței). Rezerva coronariană de flux

poate fi măsurată neinvaziv prin ecocardiografie Doppler transtoracică [prin evaluarea fluxului arterei descendente anterioare (ADA)] (38), imagistică prin rezonanță magnetică (indexul de perfuzie miocardică) (39), sau PET (40). Rezistența microcirculatorie poate fi măsurată în laboratorul de cateterism cardiac prin combinarea presiunii intracoronariene cu datele derivate din termodiluție (pentru a calcula IRM) sau cu viteza fluxului Doppler (pentru a calcula rezistența microvasculară hiperemică sau RMH). Atât termodiluția intracoronariană cât și examinarea Doppler permit calcularea rezervei coronariene de flux. În scopul luării deciziei, valorile IRM ≥ 25 de unități sau ale rezervei coronariene de flux $< 2,0$ indică o funcție microcirculatorie anormală. Atât rezerva coronariană de flux cât și IRM se măsoară în mod tipic prin utilizarea de vasodilatatoare intravenoase precum adenzină sau regadenoson.

Dimpotrivă, diagnosticul *reglării arteriolare anormale* impune evaluarea funcției endoteliale la nivelul microcirculației coronariene prin infuzie intracoronariană selectivă de acetilcolină. În prezența disfuncției endoteliului vascular sau a unei funcții anormale a celulelor musculare netede, acetilcolina (un vasodilatator dependent de endoteliu care are și acțiune directă asupra celulelor musculare netede) declanșează vasoconstricție arteriolară paradoxală. Astfel, la pacienții cu angină microvasculară și reglare arteriolară anormală, provocarea cu acetilcolină va declanșa cu mare probabilitate spasm microvascular. Acest răspuns arteriolar la acetilcolină cauzează simptome anginoase cu sau fără modificări ECG concomitente de ischemie și scăderea vitezei fluxului coronarian dacă se realizează concomitent și măsurători Doppler. Tonometria pulsului periferic în timpul hiperemiei reactive poate evidenția de asemenea o funcție endotelială sistemică anormală la pacienții cu angină și BCS neobstructivă (41).

C.2.2.1.3. Tratamentul

Tratamentul anginei microvasculare ar trebui să se adreseze mecanismului dominant al disfuncției microcirculatorii. La pacienții cu rezervă coronariană de flux $< 2,0$ sau IRM ≥ 25 unități și test de provocare negativ la acetilcolină, se recomandă beta-blocante, inhibitori ECA și statine, alături de modificarea stilului de viață și scădere ponderală. Pacienții care dezvoltă modificări ECG și angină ca răspuns la testarea cu acetilcolină dar fără vasoconstricție epicardică severă (toate sugestive pentru spasm microvascular) pot fi tratați la fel ca pacienții cu angină vasospastică. Eficacitatea unei strategii terapeutice individualizate a fost investigată în trialul CorMiCa, care a randomizat 151 de pacienți la tratament medicamentos stratificat (bazat pe rezultatele rezervei coronariene de flux, IRM și testării la acetilcolină) versus un grup cu terapie standard (inclusiv cu procedură diagnostică intervențională sham). La un an, a existat o diferență semnificativă a scorurilor anginoase în favoarea pacienților randomizați în brațul cu tratament medicamentos stratificat (32).

Tabelul 11. Investigații la pacienții cu angină microvasculară suspectată

Recomandări	Clasa	Nivel
Măsurarea invazivă a rezervei coronariene de flux și/sau a rezistenței microcirculatorii ar trebui luată în considerare la pacienții care au simptome persistente și artere coronare care sunt fie angiografic normale fie au stenoze moderate cu iwFR/FFR prezervate.	IIa	B
Administrarea intracoronariană de acetilcolină cu monitorizare ECG poate fi luată în considerare în timpul angiografiei dacă arterele coronare sunt fie angiografic normale fie au stenoze moderate cu iwFR/FFR prezervate, pentru evaluarea vasospasmului microvascular.	IIb	B
Examinarea Doppler transtoracică a ADA, RM cardiac și PET pot fi luate în considerare pentru evaluarea neinvazivă a rezervei coronariene de flux.	IIb	B
RMN = rezonanță magnetică nucleară; ECG = electrocardiogramă; FFR = rezerva fracționată de flux; iwFR = rata fără undă instantanee; ADA = artera descendentă anterioară; PET = tomografie prin emisie de pozitroni.		

C.2.2.2. Angina vasospastică

Angina vasospastică ar trebui suspectată la pacienții cu simptome anginoase care apar predominant la efort, cu menținerea toleranței de efort. Probabilitatea anginei vasospastice crește când atacurile respectă un profil circadian, cu mai multe episoade noaptea și în primele ore ale dimineții (42). Pacienții sunt

frecvent tineri și au mai puțini factori de risc cardiovascular decât pacienții cu angină de efort, cu excepția fumatului. Vasospasmul coronarian ar trebui de asemenea suspectat la pacienții cu stenturi coronariene patente și angină persistentă (43).

C.2.2.2.1. Diagnosticul

Diagnosticul anginei vasospastice se bazează pe detectarea modificărilor ischemice tranzitorii ale segmentului ST în timpul atacului anginos (de obicei în repaus). Pacienții cu angină Prinzmetal reprezintă o categorie specială la care angina de repaus este însoțită de supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST (42). Aceste modificări ECG se corelează cu ocluzia vasculară proximală sau difuză sau cu îngustarea subocluzivă distală a vaselor epicardice.

Întrucât majoritatea atacurilor de angină vasospastică sunt autolimitate, documentarea acestor modificări ECG este dificilă. Monitorizarea ambulatorie ECG, preferabil în 12 derivații, poate fi utilă la pacienții la care se suspectează angină vasospastică. Apariția modificărilor de segment ST la frecvențe cardiace normale susține probabilitatea ischemiei miocardice cauzate de spasm. Monitorizarea Holter ECG prelungită (pentru >1 săptămână) poate fi necesară pentru documentarea cu succes a modificărilor tranzitorii ale segmentului ST la acești pacienți. Monitorizarea ECG ambulatorie poate fi folosită de asemenea pentru evaluarea rezultatelor terapiei medicamentoase în controlul frecvenței episoadelor vasospastice.

La pacienții cu angină vasospastică suspectată și modificări ECG documentate, angioCT-ul și angiografia coronariană invazivă sunt indicate pentru a exclude prezența stenozelor coronariene fixe. Documentarea angiografică a spasmului coronarian necesită utilizarea unui test de provocare în laboratorul de cateterism cardiac. Dată fiind sensibilitatea scăzută a hiperventilației și a testului presor la rece, sunt preferate ca teste de provocare administrarea intracoronariană de acetilcolină sau ergonovină în timpul angiografiei coronariene invazive. Ambii agenți farmacologici sunt siguri pentru administrare, cu condiția ca aceștia să fie injectați selectiv în artera coronară stângă sau dreaptă și ca spasmul declanșat să fie controlat rapid cu nitrați administrați intracoronarian. Un procent redus de pacienți poate dezvolta tahicardie/fibrilație ventriculară sau bradiaritmii în timpul testului de provocare (3,2, respectiv 2,7%), similar cu rata raportată în timpul atacurilor spontane de spasm (7%).

Administrarea intravenoasă de ergonovină pentru testarea neinvazivă ar trebui să fie descurajată din cauza riscului de a declanșa un spasm prelungit în multiple vase, care poate fi foarte dificil de tratat și care poate fi fatal.

Caseta 5. Testul de provocare pentru spasm coronarian este considerat pozitiv dacă declanșează:

- (i) simptome anginoase,
- (ii) modificări ECG ischemice
- (iii) vasoconstricție severă a vaselor epicardice.

Dacă testul eșuează în declanșarea tuturor celor 3 componente, el ar trebui să fie considerat echivoc.

Apariția anginei ca răspuns la injectarea de acetilcolină în absența spasmului angiografic evident, cu sau fără modificări concomitente ale segmentului ST, poate indica spasm microvascular și este întâlnită frecvent la pacienții care se prezintă cu angină microvasculară.

C.2.2.2.2. Tratamentul

La pacienții cu disfuncții vasomotorii epicardice sau microcirculatorii BCC și nitrații cu acțiune lungă reprezintă tratamentul de elecție pe lângă controlul factorilor de risc cardiovascular și modificarea stilului de viață. Nifedipina s-a dovedit eficientă în reducerea spasmului coronarian asociat cu implantarea unui stent (44).

Tabelul 12. Recomandări pentru investigarea pacienților cu angină vasospastică suspectată

Recomandări	Clasa	Nivel
Înregistrarea unei ECG în timpul anginei este recomandată, dacă este posibil	I	C
Angiografia invazivă sau angioCT-ul coronarian sunt recomandate la pacienții cu angină de repaus episodică caracteristică și modificări ale segmentului ST, care se rezolvă prin administrarea de nitrați și/sau antagoniști ai canalelor de calciu, pentru a determina extinderea bolii coronariene de bază	I	C
Monitorizarea ambulatorie a segmentului ST ar trebui să fie luată în considerare pentru a identifica devierile segmentului ST în absența creșterii frecvenței cardiace	IIa	C
Testele de provocare intracoronariană ar trebui luate în considerare pentru identificare spasmului coronarian la pacienții cu rezultate normale sau cu leziuni neobstructive la arteriografia coronariană și care au un tablou clinic de spasm coronarian, pentru a diagnostica localizarea și tipul spasmului	IIa	B

AngioCT = angiografie prin tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă.

C.2.2.3. Ischemia miocardică silențioasă

Caseta 6. Ischemia miocardică silențioasă

Pacienții cu ischemie silențioasă (asimptomatică) pot fi repartizați în trei categorii:

Tipul I. BCI poate fi severă însă pacienții sunt absolut asimptomatici. Acești bolnavi nu fac niciodată angină, nu au dureri nici chiar în timpul IM. Pacienții cu ischemie silențioasă tip I pot fi considerați că având defectat sistemul de avertisment anginal.

Tipul II. Aceasta formă se întâlnește la bolnavi cu infarct miocardic documentat în anamneză.

Tipul III. Este cea mai frecventă formă. Se întâlnește la bolnavii cu angină instabilă, angină Prinzmetal și până la 1/3 din cei cu SCC. Pacienții cu această formă de ischemie silențioasă prezintă unele episoade de ischemie care sunt asociate cu și fără discomfort toracic – acestea fiind episoade de ischemie silențioasă (45).

Episoadele de ischemie miocardială, fie ele simptomatice sau nu, au o importanță majoră pentru prognostic. La pacienții asimptomatici (tip I), prezența subdenivelării segmentului ST indusă de efort prezice o creștere de 4-5 ori a mortalității cardiace în comparație cu pacienții fără aceste schimbări.

C.2.3. Sindroame coronariene cronice în circumstanțe specifice

C.2.3.1. Comorbidități cardiovasculare

C.2.3.1.1. Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea este cel mai prevalent factor de risc cardiovascular și se asociază puternic cu SCC. Pragurile pentru definirea hipertensiunii sunt furnizate în Tabelul 10. Scăderea TA poate reduce semnificativ riscurile cardiovasculare majore inclusiv BCI. Țintele TA mai intensive (TA ambulatorie <130 mmHg) au fost asociate cu un prognostic favorabil și sunt aprobate de Ghidul ESC/ESH pentru managementul hipertensiunii arteriale din 2018 (46).

Tabelul 13. Pragurile de tensiune arterială pentru definirea hipertensiunii cu diferite tipuri de măsurare a tensiunii arteriale

Categoria	TA sistolică (mmHg)	și/sau	TA diastolică (mmHg)
TA măsurată în cabinetul medical	≥140	și/sau	≥90
Vârsta ≥80 de ani	≥160	și/sau	≥90
TA ambulatorie			
Pe parcursul zilei (sau treaz)	≥135	și/sau	≥85
În timpul nopții (sau în timpul somnului)	≥120	și/sau	≥70
24 h	≥130	și/sau	≥80
TA la domiciliu	≥135	și/sau	

TA = tensiunea arterială.

Se recomandă ca pacienții hipertensivi cu SCC să fie tratați până la o țintă a TA măsurată în cabinetul medical de 130/80 mmHg, deoarece creșterea TA sistolice la ≥ 140 mmHg și a TA diastolice la ≥ 80 mmHg, dar și o TA sistolică <120 mmHg și o TA diastolică <70 mmHg, sunt asociate cu un risc crescut. Rămâne neclar dacă un astfel de fenomen de curbă în “J” există și la pacienții cu BCS revascularizați. La pacienții cu BCI beta-blocantele și blocanții SRAA pot ameliora evoluția post-IM. Combinația de inhibitori ECA și sartani nu se recomandă pentru tratamentul hipertensiunii din cauza creșterii evenimentelor adverse renale, fără să influențeze benefic evoluția (47).

Tabelul 14. Recomandări pentru tratamentul hipertensiunii în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa	Nivel
Se recomandă ca TA măsurată în cabinet să fie controlată la valorile țintă: TA sistolică 120-130 mmHg în general și TA sistolică 130-140 mmHg la pacienții mai vârstnici (>65 de ani).	I	A
La pacienții hipertensivi cu IM se recomandă beta-blocante și blocanți SRAA	I	A
La pacienții cu angină simptomatică se recomandă beta-blocante și/sau BCC	I	A
Combinația de inhibitori ECA și sartani nu este recomandată	III	A

C.2.3.1.2. Boala cardiacă valvulară (inclusiv implantarea percutană de valvă aortică programată)

Angiografia coronariană pentru evaluarea BCS este recomandată înainte de chirurgia valvulară sau când se planifică o intervenție valvulară percutană, pentru a evalua dacă este necesară revascularizarea (48). AngioCT-ul coronarian poate fi luat în considerare la pacienții cu risc scăzut de BCS sau la pacienții la care angiografia coronariană invazivă convențională nu este posibilă tehnic sau se asociază cu un risc crescut. Combinația dintre PCI și implantarea percutană de valvă aortică pare să fie o abordare fezabilă și sigură. Din cauza valorii diagnostice reduse și a potențialelor riscuri, nu se recomandă utilizarea de rutină a testului de stres pentru detectarea BCS asociată cu boală valvulară simptomatică severă.

Tabelul 15. Recomandări pentru boala valvulară în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa	Nivel
Angiografia coronariană invazivă este recomandată înaintea chirurgiei valvulare și pentru oricare dintre următoarele: istoric de BCV, suspiciune de ischemie miocardică, disfuncție sistolică VS, bărbați >40 de ani și femei post-menopauză sau unul sau mai mulți factori de risc cardiovascular	I	C
Angiografia coronariană invazivă este recomandată pentru evaluarea insuficienței mitrale funcționale moderat-severe	I	C
AngioCT-ul coronarian ar trebui luat în considerare ca o alternativă la angiografia coronariană înainte de intervenția valvulară, la pacienții cu boală cardiacă valvulară severă și probabilitate mică de BCS	IIa	C
PCI ar trebui luată în considerare la pacienții supuși implantării percutane de valvă aortică și care au stenoze coronariene >70% în segmentele proximale	IIa	C
În boala cardiacă valvulară severă, nu ar trebui folosită de rutină testarea de stres pentru detectarea BCS, din cauza randamentului diagnostic redus și a potențialelor riscuri	III	C

Testarea de stres limitată de simptome pare o abordare sigură la pacienții cu boală cardiacă valvulară și poate fi utilă pentru demascarea simptomelor la pacienții asimptomatici sau care au simptome echivoce (49).

C.2.3.1.3. După transplant cardiac

Urmărirea și evaluarea pe termen lung a supraviețuitorilor unui transplant cardiac necesită cunoștințe specifice. BCS post-transplant este în mare măsură un fenomen imunologic și continuă să reprezinte o

cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate. Angiografia coronariană invazivă este recomandată pentru evaluarea BCS post-transplant și ar trebui realizată anual în primii 5 ani post-transplant. Dacă nu există anomalii semnificative, angiogramele pot fi realizate ulterior bianual. Examinările prin ecografie intravasculară pot fi utile pentru evaluarea vasculopatiei cardiace de allograft și a stabilității plăcilor. Opțiunile de tratament pentru BCS la recipientii de transplant includ farmacoterapia și revascularizarea. PCI a devenit o terapie standard pentru cordul transplantat (50).

C.2.3.2. Comorbidități non-cardiovasculare

C.2.3.2.1. Cancerul

Apariția BCS la pacienții cu cancer activ crește ca efect advers al terapiei cancerului (51) (al radioterapiei toracice/mediastinale, chimioterapiei cardiotoxice sau imunoterapiei) sau ca rezultat al prelungirii terapiei pentru cancer la indivizii vârstnici. La pacienții cu cancer activ BCS se asociază cu provocări pentru clinicieni, deciziile terapeutice trebuind să fie subiectul unor discuții individualizate bazate pe speranța de viață, comorbidități precum trombocitopenia, susceptibilitate crescută la tromboză și sângerare și potențiale interacțiuni între medicamentele folosite în managementul SCC și agenții antineoplazici (52).

Tabelul 16. Recomandări pentru cancerul activ în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa	Nivel
Deciziile terapeutice ar trebui să se bazeze pe speranța de viață, comorbidități precum trombocitopenia, susceptibilitatea crescută la tromboză și potențialele interacțiuni dintre medicamentele folosite în managementul SCC și agenții antineoplazici	I	C
Dacă la pacienții intens simptomatici cu cancer activ și fragilitate crescută este indicată revascularizarea, se recomandă cea mai puțin invazivă procedură	I	C

La pacienții cu cancer și fragilitate crescută se recomandă cele mai puțin invazive proceduri de revascularizare.

C.2.3.2.2. Diabetul zaharat

Diabetul zaharat determină creșterea de circa 2 ori a riscului de BCS și astfel se recomandă controlul factorilor de risc pentru prevenția BCV. La pacienții cu diabet ținta TA sistolice ar trebui să fie ≤ 130 mmHg, dacă este tolerată, dar nu < 120 mmHg, iar a TA diastolice < 80 mmHg, dar nu < 70 mmHg (53). Tratamentul antihipertensiv inițial ar trebui să conțină o combinație de blocant SRAA cu un BCC sau un diuretic tiazidic/tiazid-like. Inhibitorii ECA reduc albuminuria și apariția sau progresia nefropatiei diabetice mai eficient decât alte clase medicamentoase. Pacienții cu diabet și BCS sunt considerați la risc foarte înalt. Ca urmare, LDL-c ar trebui redus la valori $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) sau redus cu $\geq 50\%$ dacă LDL-c bazal este între 1,8 și 3,5 mmol/l (între 70 și 135 mg/dl). Pentru majoritatea pacienților cu diabet și BCS se recomandă o țintă a HbA1c de $< 7\%$ (< 53 mmol/l). Studii de siguranță mari cu noile medicamente hipoglicemice, respectiv cu inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză și agoniștii receptorilor glucagon-like peptid 1, au demonstrat reducerea semnificativă a evenimentelor cardiovasculare (53).

ECG în 12 derivații este recomandată ca parte a evaluării de rutină pentru screeningul tulburărilor de conducere, hipertrofiei VS și aritmiilor.

Tabelul 17. Recomandări pentru diabetul zaharat în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa	Nivel
Controlul factorilor de risc (TA, LDL-c, HbA1c) până la valorile țintă este recomandat la pacienții cu BCS și diabet zaharat	I	A
La pacienții asimptomatici cu diabet zaharat se recomandă o ECG de repaus periodică pentru detectarea tulburărilor de conducere, a FA și a IM silențios	I	C
Tratamentul cu inhibitori ECA este recomandat la pacienții cu SCC și diabet pentru prevenția evenimentelor	I	B
Inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză empagliflozin, canagliflozin sau	I	A

dapagliflozin sunt recomandați la pacienții cu diabet și BCS ^c		
Un agonist al receptorilor glucagon-like peptid 1 (liraglutide sau semaglutide) este recomandat la pacienții cu diabet și BCS. ^c	I	A
La adulții asimptomatici (cu vârsta >40 de ani) cu diabet pot fi luate în considerare imagistica funcțională sau angioCT-ul coronarian pentru evaluarea avansată a riscului cardiovascular	Iib	B

Prevalența crescută a BCS semnificative și mortalitatea cardiovasculară crescută pot sugera utilitatea screeningului de rutină pentru BCS (prin teste imagistice funcționale sau angioCT coronarian) la pacienții asimptomatici cu diabet, dar nici un studiu nu a arătat până acum ameliorarea prognosticului. Astfel, utilizarea de rutină a angioCT la pacienții asimptomatici cu diabet nu este recomandată.

C.2.3.2.3. Boala cronică de rinichi

BCS este foarte frecventă în rândul pacienților cu boală cronică de rinichi și un număr din ce în ce mai mare de pacienți supuși PCI au concomitent și boală cronică de rinichi. Există o creștere liniară a riscului de mortalitate cardiovasculară odată cu scăderea RFG (55). Tratamentul medicamentos pentru controlul factorilor de risc (lipide, TA și glucoză) poate ameliora prognosticul. În timpul evaluării pacienților cu boală cronică de rinichi și suspiciune de BCS obstructivă o atenție specială ar trebui acordată faptului că angina este mai puțin frecventă și ischemia silențioasă este mai des întâlnită la acești pacienți. În plus, testele de stres neinvazive au o acuratețe redusă la pacienții cu boală cronică de rinichi. Folosirea substanțelor de contrast iodate ar trebui minimalizată pentru a reduce deteriorarea suplimentară a funcției renale (56).

Deciziile privind modalitățile de diagnostic și tratament ar trebui luate corespunzător. Interesant, pacienții cu boală cronică de rinichi au o probabilitate mai mică de a beneficia de management invaziv pentru tratamentul BCS față de cei fără boală cronică de rinichi, cu toate că beneficiile managementului invaziv au fost confirmate. Opțiunile de revascularizare la pacienții cu boală cronică de rinichi includ CABG și PCI (57).

Tabelul 18. Recomandări pentru boala cronică de rinichi în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa	Nivel
Se recomandă ca factorii de risc să fie controlați până la valorile țintă	I	A
Se recomandă să se acorde atenție specială potențialei ajustări a dozelor pentru medicamentele excretate pe cale renală folosite în SCC	I	C
Se recomandă ca folosirea substanțelor de contrast iodate să fie minimalizată la pacienții cu boală cronică de rinichi severă și cu prezervarea producției de urină pentru a preveni deteriorarea suplimentară	I	B

Metaanalizele sugerează că CABG se asociază cu un risc mai mare pe termen scurt de deces, AVC și necesitatea repetării revascularizării, în timp ce PCI cu DES de generație nouă se asociază cu un risc mai crescut de necesitate a repetării revascularizării pe termen lung (57). Datele legate de pacienți aflați pe hemodializă sunt foarte limitate, făcând dificilă generalizarea recomandărilor terapeutice.

C.2.3.2.4. Vârstnici

Înaintarea în vârstă predispune pacienții, atât bărbați cât și femei, la o incidență și prevalență crescute ale BCS. Pacienții vârstnici (>75 de ani) au cel mai mare risc de mortalitate și morbiditate atribuibil SCC, crescut și de prevalența ridicată a comorbidităților (de ex. hipertensiune, diabet zaharat, boală cronică de rinichi, etc.). Cu toate că prevalența pacienților vârstnici cu BCS este în creștere, această populație este de obicei sub-tratată, sub-diagnosticată și subreprezentată în trialurile clinice (58). Pacienții vârstnici se prezintă adesea cu simptome atipice, care pot întârzia stabilirea diagnosticului corect. La vârstnici, tratamentul SCC este complicat de o vulnerabilitate mai mare la complicații atât în cazul strategiilor conservatoare cât și invazive, precum sângerarea, insuficiența renală și tulburările neurologice, toate necesitând atenție specială. Atunci când se alege o strategie invazivă pentru managementul pacientului, se recomandă ori de câte ori este posibil folosirea abordului radial pentru a reduce complicațiile la locul de acces (59).

Tabelul 19. Recomandări pentru pacienții vârstnici cu sindroame coronariene cronice

Recomandări	Clasa	Nivel
Se recomandă ca la pacienții vârstnici să se acorde atenție specială efectelor adverse ale medicamentelor, intoleranței și supradozării	I	C
La pacienții vârstnici se recomandă folosirea DES-urilor	I	A
La pacienții vârstnici se recomandă accesul radial pentru a reduce complicațiile hemoragice la locul de puncție	I	B
Se recomandă ca deciziile de diagnostic și revascularizare să fie bazate pe simptome, extinderea ischemiei, fragilitate, speranță de viață și comorbidități	I	C

Folosirea DES-urilor comparativ cu a stenturilor metalice simple, în combinație cu DAPT de scurtă durată, se asociază cu beneficii semnificative de siguranță și eficiență la pacienții vârstnici.

C.2.3.3.5. Sexul

Reprezentând $\leq 30\%$ din populațiile studiilor, femeile sunt foarte sub-reprezentate în studiile cardiovasculare (60). Bias-ul de recrutare cauzează o lipsă de dovezi, întrucât studiile cu grup control randomizate pe baza sexului lipsesc, cele mai multe date fiind extrase din metaanalize și analize post hoc realizate la pacienți cu SCA. Diferențele în ceea ce privește simptomatologia la prezentare, acuratețea testelor diagnostice pentru BCS și alți factori care duc la triaj, evaluare și tratament precoce diferit la femeile față de bărbații cu ischemie miocardică ar putea contribui la prognosticul mai nefavorabil al acestora. Nu este încă pe deplin înțeles dacă există diferențe în mortalitate după ischemia miocardică legate cu adevărat de sex sau dacă ele se datorează vârstei mai înaintate și prevalenței mai mari a bolilor concomitente la femei (61).

Este evident că diferențele de mortalitate legate de sex sunt prezente în special la pacienții tineri, în general < 60 de ani. Motivele pentru această disparitate a mortalității dependentă de vârstă rămân neclare. Femeile au tendința de a fi tratate mai puțin agresiv decât bărbații. Cu toate acestea, caracteristicile pacientului și ale tratamentului nu explică complet diferențele de prognostic legate de sex, nici după PCI. Se recomandă așadar ca femeile care prezintă semne sugestive de ischemie cardiacă să fie investigate cu atenție, întrucât simptomele clinice pot fi atipice. Acuratețea diagnostică a testului ECG de efort este chiar mai redusă la femei decât la bărbați, legată parțial de alterarea funcțională care împiedică unele femei să realizeze un efort adecvat. Ecocardiografia de stres cu efort sau dobutamină este o tehnică neinvazivă de acuratețe pentru detecția BCS obstructive și a riscului la femeile cu suspiciune de SCC. Atât femeile cât și bărbații au prezentat îmbunătățirea mortalității atunci când s-au folosit DES-uri de generație nouă. Reducerea de mortalitate a fost similară la femei și bărbați, fără a modifica diferențele de prognostic legate de sex.

Tabelul 20. Recomandări legate de sex în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa	Nivel
La femeile aflate în post-menopauză nu se recomandă terapia de substituție hormonală pentru reducerea riscului	III	C

Femeile au rate de complicații post-CABG mai mari și ar putea avea și risc mai crescut de mortalitate, în special în cazul pacienților vârstnici. La femeile aflate în post-menopauză, terapia de substituție hormonală nu reduce riscul de boală miocardică ischemică și ca urmare nu se recomandă în prevenția primară sau secundară (62).

C.2.2.2.6. Pacienții cu angină refractară

Angina refractară se referă la simptome de lungă durată (pentru ≥ 3 luni) datorate ischemiei reversibile, stabilite în prezența BCS obstructive, care nu pot fi controlate prin escaladarea terapiei medicamentoase cu utilizarea agenților farmacologici de linia a doua, a treia, by-pass sau stentare, inclusiv PCI al ocluziilor coronariene cronice totale. Incidența ei crește odată cu BCS mai avansată, prezența comorbidităților multiple și îmbătrânirea populației. Calitatea vieții pacienților cu angină refractară este sever afectată cu spitalizări frecvente și un nivel crescut de utilizare a resurselor. Numărul de potențiale opțiuni terapeutice este în creștere, dar nivelul dovezilor în sprijinul siguranței și eficacității

lor variază de la complet absent (în cazul aplicării laser-urului transmiodic) până la promițător. Trialurile clinice randomizate cu obiective precum severitatea și frecvența anginei sau calitatea vieții sunt în mod evident necesare, ca și datele privind siguranța. Pentru a confirma eficiența tratamentului, sunt de dorit trialuri cu grup control sham, un efect placebo semnificativ făcând parte din efectul terapeutic. Pacienții cu angină refractară sunt tratați cel mai bine în “clinici pentru angină” dedicate, de către echipe multidisciplinare cu experiență în selectarea celor mai adecvate abordări terapeutice pentru fiecare pacient pe baza unui diagnostic de acuratețe al mecanismelor sindromului dureros. După ce au fost epuizate țintele anti-ischemice convenționale (prin creșterea fluxului sanguin nutritiv și/sau reducerea consumului de O₂) noi terapii pot fi stratificate pe baza mecanismului de acțiune: promovarea creșterii vaselor colaterale, redistribuirea transmurală a fluxului sanguin și neuromodularea sindromului dureros cardiac (63).

Nici trialul STARTSTIM și nici RENEW (Eficacitatea și Siguranța Livrării Intramiocardice Țintite de Celule Stem Auto CD34+ pentru Ameliorarea Capacității de Efort la Subiecții cu Angină Refractară) nu au avut putere statistică suficientă, din cauza opririi premature a studiilor. De notat, analiza a 304 pacienți incluși în 3 trialuri cu design dublu-orb, cu terapie celulară și grup control placebo, printre care se numără și trialul RENEW, au arătat că tratamentul activ cu celule hematopietice autologe a avut efecte semnificative asupra timpului de efort și frecvenței anginei (64). Conform rezultatelor pozitive a două trialuri clinice randomizate realizate pe grupuri mici de pacienți, atât contrapulsia externă crescută cât și dispozitivele de reducere a sinusului coronarian reprezintă opțiuni alternative la pacienții cu angină refractară, rezistentă după epuizarea tuturor opțiunilor de terapie medicamentoasă și de revascularizare mecanică. Îngustarea controlată a sinusului coronarian prin implantarea unui dispozitiv din oțel inoxidabil de dimensiuni mari crește presiunea la nivelul sinusului coronarian, îmbunătățind perfuzia în teritoriul ADA.

Tabelul 21. Recomandări de opțiuni terapeutice pentru angina refractară

Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
Contrapulsia externă crescută poate fi luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu angină debilitantă, refractară la terapia medicamentoasă optimală și la strategiile de revascularizare	I Ib	B
Poate fi luat în considerare un dispozitiv de reducere pentru constricția sinusului coronarian în vederea ameliorării simptomelor de angină debilitantă, refractară la terapia medicamentoasă optimală și la strategiile de revascularizare	I Ib	B
Stimularea măduvei spinării poate fi luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții la pacienții cu angină debilitantă, refractară la terapia medicamentoasă optimală și la strategiile de revascularizare	I Ib	B
Revascularizarea transmiodică nu este recomandată la pacienții cu angină debilitantă, refractară la terapia medicamentoasă optimală și la strategiile de revascularizare	III	A

Experiența totală raportată cu toate noile opțiuni terapeutice rămâne limitată, atât în ceea ce privește numărul de pacienți tratați cât și durata de urmărire. Sunt necesare trialuri clinice randomizate mai mari pentru a putea defini rolul fiecărei modalități de tratament pentru subgrupuri specifice, pentru a reduce rata de non-responderi și pentru a dovedi beneficiu

C.2.4. *Tratament*

C.2.4.1. *Managementul pacienților cu afectare coronariană*

Managementul general al pacienților cu sindrom coronarian cronic are ca scop:

- ✓ reducerea simptomelor
- ✓ îmbunătățirea prognosticului prin mijloace farmacologice sau intervenționale
- ✓ controlul factorilor de risc și a stilului de viață
- ✓ promovarea aderenței la tratament
- ✓ consilierea comportamentală și susținerea pentru a controla factorii de risc.

Îndeplinirea optimă a acestor deziderate în optimizarea tratamentului se poate realiza cu ajutorul unei echipe multidisciplinare care poate să ofere pacienților ajutor individualizat.

C.2.4.1.1. Modificarea stilului de viață și controlul factorilor de risc

Implementarea unui stil de viață sănătos scade riscul de evenimente cardiovasculare și de mortalitate și este complementară terapiei de prevenție secundară.

Stilul de viață este extrem de important, iar implementarea unui comportament sănătos (renunțarea la fumat, activitatea fizică, dieta sănătoasă, menținerea unei greutate optime reduce semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare și de deces chiar și în prevenție secundară, beneficiile fiind evidente cel mai devreme după 6 luni de la un eveniment index (65).

Tabel 22. Recomandări pentru modificarea stilului de viață	
Comportament	
Renunțarea la fumat	Utilizați măsuri farmacologice și strategii asupra comportamentului pentru a renunța la fumat. Evitați fumatul pasiv. Caseta 7.
Dieta sănătoasă	Dietă bogată în fructe, vegetale și cereale integrale. Limitați grăsimile saturate la sub 10% din aportul total. Limitați consumul de alcool la < 100g/săptămână sau 15g/zi. Caseta 8.
Activitate fizică	30-60 min de activitate fizică moderată în majoritatea zilelor, dar chiar și activitatea fizică neregulată este benefică. Caseta 9.
Greutate corporală	Obțineți și mențineți o greutate (< 25 kg/m ²) sau reduceți greutatea prin creșterea activității fizice și scăderea aportului caloric. Caseta 10.
Altele	Luați medicația așa cum a fost recomandată. Activitatea sexuală este considerată de risc redus la pacienții stabili și asimptomatici la activități fizice ușoare-moderate. Caseta 11.

Caseta 7. Renunțarea la fumat

Renunțarea la fumat îmbunătățește prognosticul pacienților cu SCC și scade mortalitatea cu 36%. Măsurile care promovează sevrajul tabagic includ intervenții de consiliere asupra comportamentului și măsuri farmacologice, inclusiv substituit de nicotină. Pacienții trebuie să evite fumatul pasiv.

Mai eficient decât sfatul medical este adăugarea la aceasta a măsurilor de susținere pe o perioadă de minim o lună (intervenții comportamentale, susținere telefonică, măsuri individuale). Formele de substituție a nicotinei (bupropionul și varenciclina) sunt mai eficiente în sevrajul tabagic comparativ cu pacienții la care acestea nu sunt folosite (66).

Combinăția dintre intervenția asupra stilului de viață și măsurile farmacologice este înalt recomandată și cea mai eficientă.

Substituția nicotinică a fost asociată cu evenimente cardiovasculare minore: aritmii și angină, iar bupropionul are efect protector față de evenimentele cardiovasculare majore.

Utilizarea țigărilor electronice este considerată o alternativă cu riscuri mai mici decât țigărele convenționale însă nu este lipsită de riscuri. Noile dispozitive pot elibera conținut mai mare de nicotină, însă țigările electronice emit alți constituenți, cum ar fi carbonil și particule fine și ultrafine.

Caseta 8. Dieta și consumul de alcool

Dietele nesănătoase contribuie la apariția bolii aterosclerotice cardiovasculare și accelerează progresia acesteia. Schimbarea la un stil de alimentație sănătoasă la pacienții cu CCS scade mortalitatea și evenimentele cardiovasculare.

Dieta mediteraneană bogată în fructe, legume, vegetale, grăsimi polinesaturate, nuci, pește, evitarea sau limitarea carbohidraților rafinați, a cărnii roșii, a produselor lactate și grăsimilor saturate (67).

Cu toate că un consum moderat de alcool (1-2 băuturi/zi) nu crește riscul de infarct miocardic acut, o cantitate mai mare de 100 grame per săptămână a fost asociată cu o mortalitate mai mare de orice cauză (68).

Tabelul 23. Caracteristicile dietei sănătoase (67)

Caracteristici
Creșterea consumului de fructe și legume (≥ 200 g în fiecare/zi)
35-45 g de fibre/zi, de preferat cereale integrale
Consum moderat de nuci zilnic (30 g pe zi, nesărate)
1-2 porții de pește/săptămână (o porție cu pește gras)
Cantitate limitată de carne slabă, lactate degresate și uleiuri lichide vegetale
Grăsimi saturate < 10% din aportul energetic; înlocuite cu grăsimi polinesaturate
O cantitate cât mai mică de grăsimi transnesaturate, de preferat nu din mâncare procesată și < 1% din aportul energetic total
$\leq 5-6$ g sare/zi
Se limitează cantitatea de alcool la ≤ 100 g/săptămână sau < 15 gr/zi
De evitat alimentele cu multe calorii, cum ar fi sucurile dulci.

Caseta 9. Dieta și consumul de alcool

Activitatea fizică este recomandată datorită numeroaselor efecte benefice asupra sistemului cardiovascular. Exercițiile ameliorează angina prin creșterea nivelului de oxigen eliberat mușchiului cardiac, iar creșterea capacității de exercițiu este un predictor independent de creștere a supraviețuirii la pacienții cu sindrom coronarian cronic (67). Fiecare creștere de 1 mL/kg/min de consum de oxigen la efort a fost asociată cu o reducere a riscului cardiovascular de 14-17% și de scădere a tuturor cauzelor de deces atât la femei cât și la bărbați (66).

Pacienților cu sindrom coronarian cronic se recomandă 30-60 minute de activitate fizică aerobă pe zi, de intensitate moderată, de mai mult de 5 ori pe săptămână. Chiar și activitatea fizică neregulată din timpul liber scade mortalitatea în cazul pacienților anterior sedentari, iar creșterea activității fizice a dovedit că scade mortalitatea. Pacienții anterior sedentari trebuie să fie încurajați să lucreze între 30 și 60 de minute pe zi în majoritatea zilelor, să fie asigurați că activitatea fizică este benefică și să fie instruiți despre atitudinea în cazul reparației anginei (69).

Exercițiile cu greutate mențin forța, masa musculară și asociate cu activitatea fizică aerobă au demonstrat beneficii în privința sensibilității țesuturilor la insulină și la controlul dislipidemie și al tensiunii arteriale.

Caseta 10. Controlul greutății

Circumferința taliei este un marker de obezitate centrală și este strâns asociată cu dezvoltarea bolii cardiovasculare și a diabetului zaharat. Circumferința taliei recomandată este ≤ 94 cm pentru bărbați (< 90 cm pentru bărbați asiatici și din sudul Asiei) și ≤ 80 cm în cazul femeilor.

Scăderea voluntară în greutate în cazul pacienților cu boală cardiovasculară este asociată cu un risc mai scăzut de evenimente clinice.

Pentru menținerea unei greutăți corporale optime sunt recomandate: diete sănătoase cu scăderea aportului caloric pentru menținerea unui $IMC < 25$ kg/m² și creșterea nivelului de activitate fizică.

Caseta 11. Altele

Reabilitarea cardiacă	Reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții fizice a dovedit eficiență în reducerea mortalității cardiovasculare și scăderea ratei spitalizării comparativ cu pacienții cu boală cardiovasculară care nu au efectuat exerciții fizice (69). Beneficiile reabilitării cardiace sunt diferite în funcție de categoriile de diagnostic ale pacienților.
Factori psihosociali	Pacienții cu boală cardiovasculară au un risc dublu de anxietate comparativ cu pacienții fără boală cardiovasculară. Stresul psihosocial, depresia, anxietatea sunt asociate cu prognostic mai prost și fac dificilă adoptarea de către pacienți a schimbărilor pozitive referitoare la stilul de viață și aderența la tratament. Intervențiile psihologice (consilierea și terapia comportamentală) și farmacologice au un impact benefic asupra depresiei, anxietății și stresului, cu dovezi în reducerea mortalității și a evenimentelor cardiovasculare.

<p>Factorii de mediu</p>	<p>Poluarea aerului crește riscul de infarct miocardic, al spitalizării și al riscului de deces din cauza insuficienței cardiace, AVC și aritmiilor.</p> <p>Pacienții cu CCS trebuie să evite zonele de trafic aglomerate și congestionate. Aparatele de purificare a aerului prevăzute cu filtru HEPA (high-efficiency particulate air) reduc poluarea din interiorul locuințelor iar purtarea măștii N95 în zonele intens poluate s-a dovedit a fi protectivă.</p> <p>Poluarea fonică de asemenea crește riscul de a dezvolta boală cardiovasculară. Este recomandată încurajarea politicilor care susțin reducerea poluării aerului și a poluării fonice, iar pacienții trebuie sfătuiți cu privire la acești factori de risc.</p>
<p>Activitatea sexuală</p>	<p>Pacienții cu sindrom coronarian cronic deseori au frică de riscul cardiovascular asociat cu activitatea sexuală și/sau disfuncția sexuală. Riscul de moarte subită sau IMA este foarte scăzut atunci când activitatea sexuală este cu un partener stabil, în mediu familiar, fără stres și fără a fi precedat de consum excesiv de alimente sau alcool. Consumul de energie din timpul activității sexuale este în general ușor-moderat (3-5 echivalenți metabolici) și este echivalent din punct de vedere al energiei folosite cu urcatul a 2 etaje pe scări. Activitatea fizică regulată scade riscul de evenimente adverse din timpul activității sexuale.</p> <p>Disfuncția sexuală la pacienții cu sindrom coronarian cronic include scăderea libidoului, a activității sexuale și o prevalență înaltă a disfuncției erectile. Disfuncția sexuală poate fi cauzată de factori vasculari, psihosociali, medicamente și schimbări în relație.</p> <p>Diureticele tiazidice și betablocantele (excepție nebivololul) pot influența negativ funcția erectilă, dar studiile din 2011 până în prezent nu au găsit o relație solidă între medicația cardiovasculară contemporană și disfuncția erectilă. Inhibitorii de 5 fosfodiesterază care sunt folosiți în tratarea disfuncției erectile sunt siguri în administrarea la pacienții cu sindrom coronarian cronic, însă nu trebuie utilizați la cei care sunt sub tratament cu nitrați. Clinicienii trebuie să întrebe pacienții despre activitatea sexuală și să ofere sfaturi și consiliere.</p>
<p>Aderența și durabilitatea</p>	<p>Aderența la modificările legate de stilul de viață reprezintă o provocare. În cazul pacienților vârstnici cu boală cardiacă ischemică aderența mai bună la tratament este asociată cu rezultate clinice superioare, independent de alte variabile.</p> <p>Polipragmazia are un rol negativ în aderența la tratament și complexitatea schemelor de tratament a fost asociată cu non-aderența și creșterea ratei de spitalizare. Trebuie să fie prescrise medicamentele care au dovedit beneficiul cu nivele înalte și foarte înalte de evidență. Simplificarea schemei de tratament poate ajuta, iar metodele care au dovedit eficiență sunt strategiile educaționale, urmărirea prin metode electronice a autoadministrării medicamentelor și ajutorul specializat de asistență medicală. Reevaluarea schemei de tratament poate fi utilă în cazul pacienților cu multiple comorbidități pentru a minimiza riscul reacțiilor adverse și al interacțiunilor medicamentoase.</p> <p>Promovarea schimbărilor comportamentale și creșterea aderenței la tratament trebuie să fie parte în urmărirea specializată a bolnavilor, subliniind importanța sa, îndrumând spre ajutor specializat când este cazul și încurajând pacientul pentru realizările lor.</p>
<p>Vaccinarea antigripală anuală</p>	<p>Vaccinarea anuală antigripală poate să îmbunătățească prevenția IMA la pacienții cu sindrom coronarian cronic, să schimbe prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă și să reducă mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Vaccinarea antigripală anuală este recomandată pacienților cu boli cardiovasculare, în special vârstnicilor.</p>

Tabelul 24. Recomandări pentru modificarea stilului de viață

Recomandări	Clasă	Nivel
Îmbunătățirea factorilor de risc și adaptarea tratamentului farmacologic	I	A
Terapiile comportamentale sunt recomandate pentru a ajunge la un stil de viață sănătos.	I	A
Reabilitarea cardiacă este recomandată pentru a avea un stil de viață sănătos și a controla factorii de risc.	I	A
Este recomandată echipa multidisciplinară: cardiologi, medici de familie, asistente medicale, nutriționiști, psihologi, fizioterapeuți și farmaciști.	I	A
Tratament psihologic în cazul pacienților cu SCC pentru a îmbunătăți simptomele depresiei.	I	B
Vaccinare antigripală anuală, în special vârstnicilor.	I	B

C.2.4.1.2. Tratamentul farmacologic

Scopul tratamentului farmacologic este de:

- ✓ a reduce angina și ischemia de efort indusă de mișcare
- ✓ a preveni evenimentele cardiovasculare.

Ameliorarea imediată a simptomelor anginoase este obținută cu tratamente pe bază de nitroglicerină cu efect rapid. Medicația antiischemică împreună cu schimbarea stilului de viață, exercițiile fizice regulate, educarea pacienților și revascularizarea joacă un rol important în minimizarea și eradicarea simptomelor în prevenția pe termen lung.

Prevenția evenimentelor cardiovasculare include IMA și moartea asociată bolii cardiovasculare și își propune să scadă incidența evenimentelor trombotice acute și dezvoltarea disfuncției ventriculare.

Strategia de prevenție include:

- ✓ intervenții farmacologice
- ✓ modificarea stilului de viață.

Tratamentul optim poate fi definit ca tratamentul care poate controla satisfăcător simptomele și să prevină evenimentele cardiovasculare asociate SCC, cu aderență maximă din partea pacienților și cu efecte adverse minime (70).

Nu există o definiție universală a tratamentului optim pentru pacienții cu SCC, iar terapia medicamentoasă trebuie adaptată caracteristicilor pacienților și preferințelor acestora. Tratamentul medicamentos inițial constă în 1 sau 2 medicamente antianginoase și medicamente pentru prevenția secundară (71). Alegerea medicației antianginoase depinde de toleranța raportată la profilul pacientului și la comorbiditățile acestuia, de interacțiunile medicamentoase și de preferințele pacientului.

Betablocantele sau blocantele de canale de calciu sunt de prima alegere (72).

Medicația antiischemică de linia a 2-a (nitrații cu acțiune lungă, ranolazina, trimetazidina, ivabradina) pot avea beneficiu în combinație cu un betablocant sau blocant de canale de calciu ca primă linie de tratament.

Indiferent de strategia inițială, răspunsul la terapia antianginoasă inițială ar trebui să fie reevaluat după 2-4 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Medicamentele antiischemice au dovedit beneficii asupra simptomelor asociate ischemiei miocardice însă la majoritatea pacienților nu previn evenimentele cardiovasculare.

Caseta 12. Tratamentul farmacologic antiischemic

Nitrați	Nitrații cu acțiune scurtă pentru angina de efort Nitroglicerinum. Comprimatele administrate sublingual și spray-ul cu nitroglicerinum sunt recomandate pentru cuparea crizei anginoase apărute la efort. Spray-ul cu nitroglicerină acționează mai rapid decât administrarea nitroglicerinum sublingual. La debutul simptomelor anginoase, pacientul trebuie să stea în poziție
----------------	---

	<p>șezândă (în ortostatism este favorizată apariția sincopei, iar în clinostatism este favorizată întoarcerea venoasă și presarcina), să administreze nitroglicerina (0,3-0,6 mg comprimat sublingual, nu înghițit sau 0,4 mg spray pulverizat la nivelul limbii, fără a fi înghițit) la fiecare 5 minute până când durerea dispare sau până la maximum 1,2 mg într-un interval de 15 minute. Dacă angina persistă în acest interval de timp este necesar ajutor medical imediat.</p> <p>Nitroglicerinum poate fi administrată profilactic, înaintea unei activități fizice care este cunoscută că provoacă angină.</p> <p>Isosorbidi dinitras comp.sublingv.* (5 mg sublingual) are un interval mai lent de instalare a acțiunii din cauza conversiei intrahepatice la mononitrat. Efectul isosorbid dinitrat poate să dureze mai puțin de o oră dacă medicamentul este administrat sublingual sau poate persista câteva ore dacă medicamentul este înghițit.</p> <p>Nitrații cu acțiune lungă pentru profilaxia crizelor anginoase</p> <p>Compușii de nitrați cu acțiune lungă: nitroglicerina transdermică*, Isosorbidi dinitras, Isosorbidi mononitrat. Trebuie să fie considerați ca terapie de linia a 2-a pentru ameliorarea anginei atunci când terapia inițială cu betablocant sau blocant de calciu non-dihidropiridinic este contraindicată sau nu este tolerată și nu poate controla simptomele.</p> <p>Atunci când sunt luate pe perioade lungi, nitrații cu acțiune lungă provoacă toleranță cu scăderea eficacității care necesită pauză sau scăderea dozei în administrare pentru 10 - 14 ore.</p> <p>Nitroglicerinum poate fi administrată oral sau transdermic prin aplicare de plasturi. Biodisponibilitatea isosorbid dinitratului depinde de variabilitatea individuală în conversia hepatică și este mai scăzută decât biodisponibilitatea isosorbid mononitratului (metabolitul activ) care are o biodisponibilitate de 100%. Este esențială titrarea dozei în cazul tuturor formelor farmaceutice pentru a obține controlul adecvat al simptomelor la o doză tolerabilă. Oprirea tratamentului trebuie realizată treptat pentru a evita reaparitia anginei (73). Cele mai întâlnite reacții adverse sunt hipotensiunea, cefaleea și înroșirea feței. Contraindicații sunt: CMHO, stenoza aortică valvulară severă, administrarea concomitentă de inhibitori de fosfodiesterază (sildenafil, tadalafil, vardenafil) sau riociguat.</p>
Beta-blocante	<p>Doza de betablocant trebuie ajustată pentru a menține AV între 55 și 60 bpm în repaus. Oprirea tratamentului trebuie făcută treptat. Betablocantele pot fi administrate în combinație cu blocante de canale de calciu dihidropiridinice pentru a reduce tahicardia indusă de blocantele de calciu tip DHP, însă nu au efect clinic semnificativ adițional (74). Administrarea unui betablocant cu verapamil sau diltiazem trebuie efectuată cu precauție din cauza posibilității de a agrava insuficiența cardiacă, bradicardia excesivă și/sau blocul atrio-ventricular. Combinația între betablocante și nitrat atenuează tahicardia reflexă a nitratului. Principalele efecte adverse ale betablocantului sunt fatigabilitate, bradicardie, bloc atrio-ventricular, bronhospasm, vasoconstricție periferică, hipotensiune posturală, impotență și mascarea simptomelor de hipoglicemie. În cazul pacienților cu infarct miocardic recent și a celor cu insuficiență cardiacă cronică cu FEVS redusă, betablocantele s-au asociat cu o reducere semnificativă a mortalității și/sau o reducere a evenimentelor cardiovasculare (75).</p> <p>În cazul pacienților cu sau fără infarct miocardic în antecedente care urmează să fie revascularizați chirurgical s-a dovedit că tratamentul betablocant scade mortalitatea cardiovasculară pe termen lung (76).</p>
Blocantele de canale de calciu	<p>Blocantele de canale de calciu au dovedit ameliorarea simptomelor anginoase și a ischemiei miocardice însă nu au demonstrat scăderea parametrilor de morbiditate sau mortalitate în cazul pacienților cu sindrom coronarian cronic (77).</p>
a. Agenți nondihidropiridnici	<p>Verapamilum</p> <p>Indicațiile pentru Verapamilum includ: toate varietățile de angină (la efort, vasospastică, angină instabilă), tahicardia supraventriculară și hipertensiunea.</p>

<p>(scad AV)</p>	<p>Reacțiile adverse posibile sunt: risc înalt de bloc atrioventricular, bradicardie și insuficiență cardiacă. Verapamilum a fost asociat cu apariția mai rară a diabetului zaharat, mai puține atacuri anginoase și mai puține simptome depresive (78). Nu se recomandă asocierea betablocantelor cu verapamil (risc crescut de bloc atrioventricular).</p> <p>Diltiazemum</p> <p>Diltiazemul are mai puține efecte adverse și are avantajul față de verapamil de a fi mai eficient în angina de efort. Acționează ca vasodilatator periferic, ameliorează vasoconstricția coronariană indusă de efort și are un efect minor cronotrop negativ și de inhibare a nodului sinusal.</p> <p>În cazul anumitor pacienți, blocantele de calciu non-DHP pot fi combinate cu betablocante pentru tratamentul anginei. În astfel de situații pacienții trebuie atent monitorizați pentru a observa toleranța lor față de bradicardia excesivă și față de semnele de insuficiență cardiacă. Utilizarea blocantelor de calciu non-DHP la pacienții cu disfuncție de VS nu este acceptată.</p>
<p>b. Agenți dihidropiridini</p>	<p>Nifedipinum este un vasodilatator arterial potent însă are efecte adverse importante. Nifedipinum retard a demonstrat că are un profil de siguranță bun și că scade necesitatea efectuării coronarografiei și a intervențiilor cardiovasculare (79). Contraindicațiile relative ale nifedipinei sunt: stenoza aortică severă, CMHO, insuficiența cardiacă. Necesită precauție la asocierea cu betablocante. Efectele adverse vasodilatatorii includ cefalee și edeme gambiene.</p>
	<p>Amlodipinum</p> <p>Amlodipinum este recomandată pentru tratament antianginos și antihipertensiv, cu administrare o dată pe zi. Are 2 proprietăți importante, care o deosebesc de alți agenți care necesită administrare de mai multe ori pe zi: timp de înjumătățire foarte lung și tolerabilitate foarte bună.</p> <p>Efectele adverse principale sunt edemele gambiene. În cazul pacienților cu sindrom coronarian cronic și TA normală (75% dintre aceștia primind betablocant), 10 mg/zi de amlodipină a redus rata de revascularizări miocardice și de spitalizări pentru angină (80).</p>
<p>Ivabradina</p>	<p>Ivabradinum raportată ca fiind non-inferioară atenololum sau amlodipinum în tratamentul anginei și al ischemiei la pacienții cu sindrom coronarian cronic. Adăugarea Ivabradinum (7,5 mg de doua ori/ zi) la atenolol a fost mai eficientă în controlul AV și al simptomelor anginoase (81). Ivabradinum a fost recomandată ca medicament de linia a 2-a în cazul pacienților cu sindrom coronarian cronic.</p>
<p>Nicorandil*</p>	<p>Nicorandilum* este un derivat nitrat al nicotinamidei care are efecte antianginoase similare cu cele ale nitraților sau betablocantului. Efectele adverse includ grețuri, vome și ulcerații severe la nivelul cavității bucale, intestinale sau altor mucoase.</p> <p>Nicorandilum* reduce semnificativ numărul de decese de cauză coronariană, infarctul miocardic nonfatal, spitalizările pentru angină, însă nu are efect asupra deceselor de cauză ischemică sau de infarctul miocardic non-fatal (82). Din aceste considerente nicorandilul este recomandat ca medicament de linia a 2-a la pacienții cu sindrom coronarian cronic.</p>
<p>Metabolice</p>	<p>Ranolazinum</p> <p>Ranolazinum este un inhibitor selectiv al curenților tardivi de sodiu. Efectele adverse includ vertije, grețuri, constipație, alungirea intervalului QTc și trebuie utilizată cu precauție în cazul pacienților cu QT lung sau care sunt sub tratament cu medicamente care cresc intervalul QT.</p> <p>Administrarea ranolazinum pacienților cu boală coronariană și diabet, poate reduce apariția anginei și reducerea administrării nitroglicerinum sublingual, cu o tolerabilitate bună (83).</p> <p>Administrarea ranolazinum este recomandată ca tratament de linia 2-a, utilizat în cazul pacienților cu angină refractară în pofida tratamentului antianginos cu</p>

	<p>betablocant, calciu blocant și/sau nitrat cu durată lungă de acțiune.</p> <p>Trimetazidinum Trimetazidinum are efect hemodinamic neutru. Asociată cu betablocant în doza de 35 mg de două ori pe zi a demonstrat ameliorarea ischemiei miocardice indusă de efort (84). Este contraindicată în: boala Parkinson și tulburările de mișcare cum ar fi tremorul, rigiditatea musculară, tulburările de mers, sindromul picioarelor neliniștite.</p> <p>Tratamentul cu trimetazidinum asociat altor medicamente antianginoase a fost asociat cu scăderea numărului de episoade anginoase pe săptămână, cu reducerea utilizării nitroglicerinum, cu creșterea timpului până la subdenivelarea segmentului ST cu 1 mm, cu creșterea volumului total de muncă și a duratei exercițiilor comparativ cu alte tratamente antianginoase. Trimetazidinum rămâne medicament de linia a 2-a pentru pacienții care nu au simptome controlate adecvat de alte tratamente antianginoase sau la care acestea sunt contraindicate.</p>
	<p>Allopurinolum Administrarea a 600 mg/zi de alopurinol a crescut timpul până la subdenivelarea segmentului ST și apariția anginei (85). Utilizarea alopurinolum este asociată cu reducerea riscului de infarct miocardic acut la batrâni, în special când este utilizat pentru mai mult de 2 ani. Rolul alopurinolum în reducerea evenimentelor clinice rămâne neclar.</p>

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Strategia medicației antiischemice este recomandată în baza caracteristicilor pacienților (Figura 6). Răspunsul incomplet sau toleranța redusă la fiecare pas justifică trecerea spre următoarea etapă. Strategia trebuie adaptată fiecărui pacient în parte și nu este necesar să fie urmată exact.

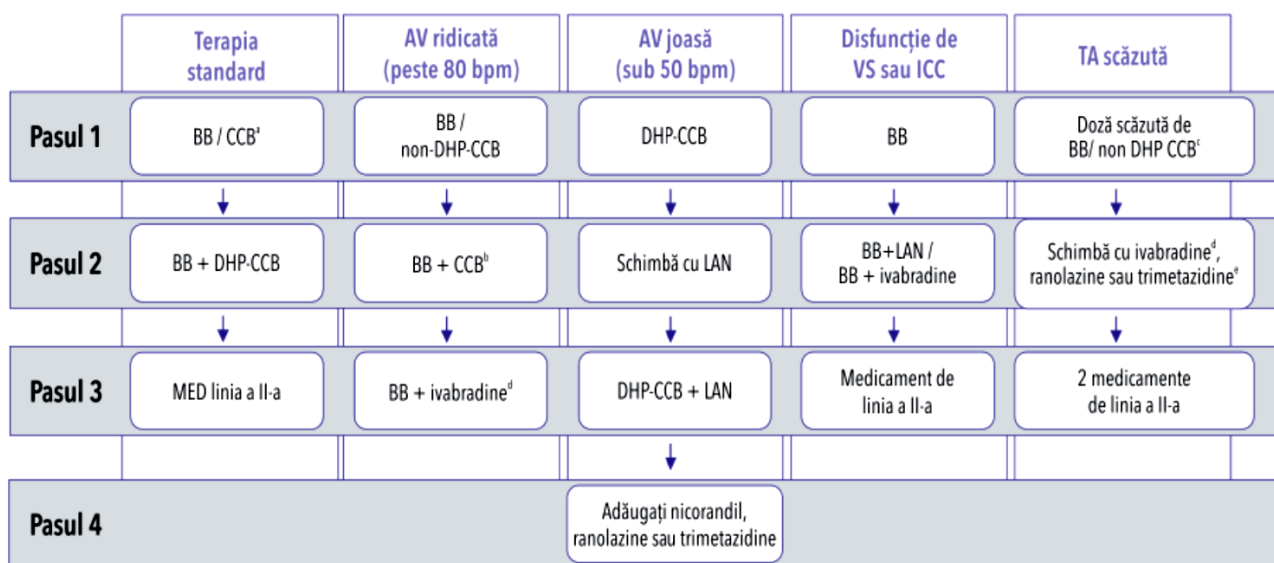


Figura 6. Strategia sugerată pentru tratamentul medicamentos pe termen lung al pacienților cu sindrom coronarian cronic.

Strategia trebuie adaptată fiecărui pacient în parte. BB = beta-blocant; bpm = batai pe minut; CCB = [orice clasa] calciu blocant; DHP-CCB = blocant de calciu dihidropiridinic; ICC=insuficiență cardiacă congestivă; LAN = nitrat cu acțiune retard; VS = ventricul stâng; non-DHP-CCB = blocant de calciu non-dihidropiridinic. Combinația BB+CCB reprezintă primul pas. Combinația BB/CCB și medicament de linia a II-a pot fi considerate ca alternativă pentru primul pas. Combinația BB+DHP-CCB trebuie să înceapă cu doze mici de fiecare medicament, adaptate în funcție de toleranță (AV și TA). Ivabradina nu trebuie combinată cu non-DHP-CCB. Considerați adăugarea medicamentului ales la pasul 2 dacă TA rămâne neschimbată.

Pacienții cu TA scăzută

În acest caz este recomandată inițierea tratamentului antianginos cu doze mici, de preferat cu medicamente care nu modifică TA. O doză mică de betablocant sau de blocant al canalelor de calciu non-DHP pot fi utilizate cu monitorizarea atentă a toleranței. Mai pot fi utilizate: Ivabradina (pacienților în ritm sinusal), ranolazina sau trimetazidina.

Pacienții cu AV lentă

Creșterea AV este corelată liniar cu evenimentele cardiovasculare, iar efectele benefice ale reducerii AV au fost demonstrate prin utilizarea a multor medicamente (86). În cazul pacienților cu bradicardie (AV < 60bpm) este necesară utilizarea cu atenție a betablocantelor, ivabradinei, blocantelor de calciu care scad AV și de asemenea, dacă este nevoie, tratamentul să fie inițiat la doze foarte reduse. În acest caz sunt de preferat medicamentele antianginoase fără efect bradicardizant.

Tabelul 25. Recomandări pentru tratamentul medicamentos la pacienții cu CCS

Recomandări	Clasă	Nivel
Considerații generale		
Tratament medicamentos pentru pacienții simptomatici care necesită unul sau mai multe medicamente pentru angină/ameliorarea ischemiei în asociere cu medicamente pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare.	I	C
Se recomandă educarea pacienților despre boală, factorii de risc și strategia de tratament.	I	C
Evaluarea răspunsului la tratamentul medicamentos (la 2-4 săptămâni după inițierea tratamentului).	I	C
Ameliorarea anginei/ischemiei		
Nitrații cu acțiune scurtă sunt recomandați pentru ameliorarea rapidă a anginei de efort.	I	B
Prima linie de tratament este recomandată cu BB și/sau CCB pentru controlul AV sau simptomelor.	I	A
Dacă simptomele anginoase nu sunt ameliorate de BB sau CCB, trebuie considerată combinația BB+DHP-CCB.	IIa	C
Trebuie considerat ca tratament de primă linie inițial asocierea cu BB și DHP-CCB.	IIa	B
Nitrații cu acțiune lungă trebuie considerați când terapia inițială cu un BB și/sau non DHP-CCB este contraindicată, netolerată sau nu controlează adecvat simptomele anginoase.	IIa	B
Când nitrații cu acțiune lungă sunt indicați, se recomandă un interval cu administrarea unei doze mai mici sau oprirea nitrului pentru intervale de timp ca să scadă toleranța la nitrați.	IIa	B
Nicorandil, ranolazina, ivabradina sau trimetazidina, trebuie considerate ca tratament de linia a 2-a pentru a reduce frecvența episoadelor anginoase și pentru a îmbunătăți toleranța la efort la pacienții care nu pot tolera sau se mențin simptomatici sub BB, CCB sau nitrați cu acțiune lungă.	IIa	B
În cazul pacienților cu AV scăzută și cu TA scăzută, ranolazina sau trimetazidina pot fi considerate ca tratament de primă linie pentru a reduce frecvența episoadelor anginoase și pentru a îmbunătăți toleranța la efort.	IIb	C
În cazuri selective combinația dintre BB sau CCB cu un medicament de linia a 2-a (ranolazina, nicorandil, ivabradina, și trimetazidina) poate fi considerată ca tratament de primă linie în funcție de AV, TA și toleranță.	IIb	B
Nitrații nu sunt recomandați la pacienții cu CMHO sau în asociere cu inhibitori de fosfodiesterază.	III	B

Caseta 13. Prevenția evenimentelor cardiovasculare

Antiagregantele plachetare	Mecanismul fiziopatologic care stă la baza trombozei intracoronariene simptomatice este reprezentat de activarea și agregarea trombocitelor, acesta fiind și motivul pentru care se utilizează antiagregantele plachetare la pacienții cu sindrom coronarian cronic, păstrând balanța între prevenția evenimentelor ischemice și riscul de sângerare. Terapia dublă antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral de P2Y12 (Clopidogrel/Prasugrel) este baza tratamentului antitrombotic după infarct miocardic și/sau PCI.
Acidum acetylsalicylicum în doză mică	<i>Acidum acetylsalicylicum</i> acționează prin inhibarea ireversibilă a ciclooxigenazei 1 de la nivelul trombocitelor și implicit blochează formarea tromboxanului. Pentru ca acțiunea de blocare a formării tromboxanului să fie completă este suficient în mod normal administrarea tratamentului de durată ≥ 75 mg/zi. Efectele gastrointestinale ale aspirinei cresc proporțional cu doza recomandată zilnic câte 75-100 mg/zi pentru prevenția evenimentelor ischemice la pacienții cu boală coronariană cu sau fără istoric de infarct miocardic acut (87). Este cunoscut faptul că inhibiția COX-1 este constantă și predictibilă la pacienții care administrează zilnic aspirină și nu se recomandă testarea plachetară pentru monitorizarea răspunsului individual (88). Cu toate că și alte AINS neselective (de exemplu ibuprofenul) blochează ireversibil COX-1, efectul acestora asupra riscului cardiovascular demonstrează că nu pot fi recomandate ca alternativă în cazul pacienților cu intoleranță la aspirină (89).
Inhibitorii P2Y12 cu administrare orală	Inhibitorii P2Y12 cu administrare orală blochează receptorul P2Y12 de la nivelul trombocitelor și împiedică implicit activarea plachetelor și amplificarea trombogenezei. Clopidogrelul și Prasugrelul sunt derivați tienopiridinici care blochează ireversibil receptorul P2Y12 prin metaboliți activi. Ticagrelorul blochează reversibil receptorul P2Y12 și nu necesită metaboliți activi pentru acțiunea sa.
	Clopidogrelum are ca limitare variabilitatea efectului farmacodinamic raportat la variabilitatea conversiei în metabolitul său activ, parțial din cauza variațiilor în gena care codifică citocromul CYP2C19, ducând la absența eficacității la unii pacienți (88). Medicamentele care inhibă CYP2C19, ex: omeprazolul, pot reduce activitatea clopidogrelului.
	Prasugrelum* are un efect mai rapid, predictibil și în medie un efect mai bun antiagregant comparativ cu clopidogrelul. Nu sunt posibile interacțiuni cu medicamentele care modifică activitatea CYP2C19. Prasugrelul are eficacitate superioară clopidogrelului, ambele asociate aspirinei în tratamentul sindromului coronarian acut îndrumat spre revascularizare intervențională, însă nu este superior în cazul în care sindromul coronarian este tratat medicamentos (90). Prasugrelum* a fost asociat cu mai multe evenimente hemoragice non-fatale și fatale comparativ cu clopidogrelul la pacienții cu sindrom coronarian acut care au fost revascularizați intervențional, fiind aparent asociat cu evenimente hemoragice la cei cu istoric de AVC ischemic și nu a demonstrat beneficiul la cei cu vârsta >75 de ani sau cu greutatea <60 kg (90).
	Ticagrelorum inhibă complet receptorul P2Y12 pe perioada tratamentului (76). Are efect rapid de instalare a acțiunii. Ticagrelorum în monoterapie are eficacitate și siguranță similară aspirinei în monoterapie la pacienții cu angioplastie în antecedente (91). După doza de încărcare de 180 mg și doza zilnică de 90 mg de două ori pe zi, ticagrelorul are efecte superioare față de clopidogrel în reducerea evenimentelor ischemice la pacienții cu

	<p>sindrom coronarian acut tratați deja cu aspirină, indiferent de strategia de revascularizare, însă are o rată mai mare de hemoragii non-fatale la acești pacienți (92). Ticagrelorom în doze de 90 mg sau 60 mg de două ori pe zi a redus incidența pe 3 ani a infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral ischemic și a morții de cauză cardiovasculară la pacienții aflați sub tratament cronic cu aspirină și cu istoric de infarct miocardic acut în ultimii 1-3ani (93). Ambele doze de ticagrelor cresc incidența sângerărilor non-fatale. Echivalența și siguranța dintre cele 2 posologii de ticagrelor este explicată de inhibiția similară a trombocitelor. Ticagrelorom poate cauza dispnee, de obicei tranzitorie, ușoară și bine tolerată, dar uneori poate necesita schimbarea cu o tienopiridină (94).</p> <p>Ticagrelorom este metabolizat prin citocromul CYP 3A și este interzisă utilizarea acestuia împreună cu inhibitori sau inductori ai acestuia. Nu se cunoaște perioada optimă de inițiere a inhibitorului de receptor P2Y12 înaintea coronarografiei și a angioplastiei la pacienții cu sindrom coronarian cronic, însă creșterea folosirii abordului radial și experiența clinică au permis folosirea clopidogrelului la pacienții care au o probabilitate mai mare de a necesita angioplastie coronariană (93). Utilizarea prasugrelum sau a ticagrelorom la pacienții stabili care beneficiază de angioplastie electiva are beneficiu mai mare pentru pacienții care au risc crescut de tromboză intrastent (95).</p>
--	--

**Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor*

Tabelul 26. Opțiuni de tratament pentru terapia dublă antiagregantă plachetară în combinație cu aspirină 75-100 mg/zi la pacienții care au risc moderat sau înalt de eveniment ischemic și nu au risc de eveniment hemoragic

Medicament	Doză	Indicație	Precauție
Clopidogrelum	75 mg o dată/zi	Post-IMA pentru pacienții care au tolerat DAPT pentru 1 an	
Prasugrelum*	10 mg o dată/zi sau 5 mg o dată/zi; dacă greutatea 75 de ani	Post-PCI pentru IMA la pacienții care au tolerat DAPT pentru 1 an.	Vârsta >75 de ani
Rivaroxabanum	2,5 mg de 2 ori/zi	Post-IMA >1 an sau boală multicoronariană	Clearance creatinină 15-29 mL/min
Ticagrelorom	60 mg de 2 ori/zi	Post-IMA pentru pacienții care au tolerat DAPT pentru 1 an	

**Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor*

Caseta 14. Particularitățile terapiei antiagregante

Durata terapiei duble antiagregante	<p>Pentru pacienții cu angină stabilă după angioplastie coronariană sunt suficiente 6 luni de terapie duală antiagregantă plachetară pentru a obține balanța favorabilă între eficacitate și siguranță (93). Oprirea prematură a administrării inhibitorului de P2Y12 este asociată cu un risc mai mare de tromboză intrastent și nu este recomandată (284). O durată mai scurtă de dublă antiagregare poate fi luată în considerare la pacienții cu hemoragii amenințătoare de viață în virtutea faptului că riscul de tromboză intrastent este redus după 1-3 luni (93). Se recomandă ca durata tratamentului dublu antiagregant plachetar după sindrom coronarian acut să fie de 12 luni, însă se pot lua în considerare intervale mai scurte la pacienții cu risc înalt de hemoragii (93). Terapia pe termen lung cu ticagrelor 60/90 mg de 2 ori/zi administrată pacienților stabili la peste 1</p>
--	--

	an de la infarctul miocardic a redus evenimentele ischemice cu prețel creșterii hemoragiilor non-fatale (93). Doza de 60 mg este mai bine tolerată (96).
Anticoagulatele la pacienții în ritm sinus	Tratamentul anticoagulant inhibă acțiunea și/sau formarea trombinei care joacă un rol esențial atât în cascada coagulării cât și în activarea plachetară. În consecință, anticoagulantul a demonstrat că reduce riscul apariției evenimentelor trombotice. Tratamentul dublu antiagregant plachetar comparat cu <i>Acidum acetylsalicylicum</i> asociată unui anticoagulant în prevenirea trombozei intrastent a dus la rezultate favorabile pentru prima opțiune având eficacitate superioară (93).
Doza redusă de Rivaroxabanum	Doza redusă de 2.5 mg de 2 ori/zi de rivaroxaban - inhibitorul factorului Xa la pacienții în ritm sinus a redus riscul de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral și moarte de cauză cardiovasculară la pacienții stabili, tratați cu aspirină și clopidogrel după un sindrom coronarian acut, cu prețel creșterii evenimentelor hemoragice, însă cu scăderea semnificativă a ratei decesului de cauză cardiacă (97).
Utilizarea anticoagulantelor în fibrilația atrială	Anticoagulatele orale sunt utilizate la pacienții cu sindrom coronarian cronic și fibrilație atrială pentru a reduce riscul de accident vascular ischemic și alte evenimente ischemice. Utilizarea anticoagulantelor orale la pacienții cu fibrilație atrială a demonstrat superioritate față de aspirină în monoterapie sau în combinație cu clopidogrel pentru prevenția accidentului vascular cerebral și rămân recomandate pentru această indicație (98). Dacă se decide inițierea unui anticoagulant oral la pacienții aflați în fibrilație atrială și eligibili pentru un anticoagulant non antagonist de vitamina K (ACON) apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban), un ACON este recomandat față de inhibitorul de antivitamină K (98).
Combinația între tratamentul anticoagulant și antiagregant la pacienții în fibrilație atrială sau altă indicație fermă de anticoagulare care necesită angioplastie coronariană	<p>Pentru managementul periprocedural este necesar, pe cât posibil, neîntreruperea antivitaminei K în timp ce ACON sunt recomandate a fi oprite cu 12-48 de ore înaintea angioplastiei coronariene electivă, în funcție de rata filtrării glomerulare și regimul administrării ACON (99). Accesul radial este de preferat cu administrarea de heparină nefracționată la o doză standard (70-100 U/kg) sau la cei care nu întrerup antivitaminele K o doză de 30-50 U/kg (99). Premedicația cu aspirină 75-100 mg zilnic și clopidogrel (300-600 mg doza de încărcare, dacă nu urma tratament cronic cu clopidogrel) este recomandată față de prasugrel sau ticagrelor (300). Pacienții tratați deja cu antivitamine K care primesc aspirină și clopidogrel după angioplastie trebuie să mențină un INR între 2 și 2,5, cu timp peste 70% în limita terapeutică (99). Dacă îngrijorările pentru riscul trombotic sunt mai mari decât cele de riscul hemoragic se recomandă tripla terapie (ACO, asprina, clopidogrel) peste 1 lună pentru a depăși perioada în care riscul major de tromboză intrastent depășește riscul de hemoragie masivă (99).</p> <p>Există dovezi limitate pentru utilizarea anticoagulantelor orale directe în combinație cu prasugrel sau ticagrelor ca terapie duală după angioplastie ca alternativă la tripla terapie (99).</p>

Tratamentul combinat pe termen lung pentru pacienții cu fibrilație atrială sau altă indicație de anticoagulare	Anticoagularea orală în monoterapie la pacienții cu fibrilație atrială după angioplastie este recomandată pentru 6-12 luni. În cazuri selecționate în care riscul ischemic este mare se poate lua în calcul asocierea la tratamentul anticoagulant a <i>Acidum acetylsalicylicum</i> sau <i>clopidogrelum</i> (99).
Inhibitorii de pompă de protoni	Inhibitorii de pompă de protoni (IPP) reduc riscul de hemoragie gastrointestinală la pacienții sub tratament dublu antiagregant plachetar și poate fi util ca adjuvant pentru a spori siguranța acestui tratament (90). Tratamentul pe termen lung cu IPP este asociat cu hipomagneziemie însă nu s-a stabilit rolul dozării magneziului în practica clinică. Inhibitorii de pompă de protoni care inhibă citocromul CYP2C19, (omeprazol și esomeprazol) pot să reducă răspunsul farmacodinamic al <i>clopidogrelului</i> , însă nu s-a demonstrat că ar afecta riscul de evenimente ischemice sau tromboză intrastent. Nu este recomandată în general asocierea omeprazolului cu esomeprazolul.
Chirurgia cardiacă și terapia antitrombotică	<i>Acidum acetylsalicylicum</i> trebuie continuată la pacienții cu sindrom coronarian cronic ce urmează a fi revascularizați chirurgical, iar celelalte antiagregante plachetare oprite în funcție de durata lor de acțiune (<i>prasugrel</i> oprit cu 7 zile înaintea intervenției, <i>clopidogrelul</i> oprit cu 5 zile înaintea intervenției, <i>ticagrelorul</i> oprit cu 3 zile înainte, iar <i>rivaroxaban</i> , <i>apixaban</i> , <i>edoxaban</i> , <i>dabigatran</i> oprite cu 1-2 zile în funcție de doză și de funcția renală). Reîncărcarea cu aspirină după <i>bypass</i> poate îmbunătăți patența grafturilor. <i>Bypass</i> -urile au o patență mai bună cu dubla terapie comparativ cu aspirina în monoterapie (93).
Chirurgia non-cardiacă și terapia antitrombotică	Chirurgia non-cardiacă este asociată cu un risc crescut de infarct miocardic. După angioplastie este recomandat să se amâne intervențiile chirurgicale electivă până la terminarea perioadei recomandate de tratament dublu antiagregant plachetar. De obicei acest interval durează 6 luni după angioplastie însă se poate lua în calcul o intervenție chirurgicală și după 3-6 luni, având în vedere că pacientul trebuie tratat de o echipă multidisciplinară care să includă cardiolog intervenționist și cardiolog clinician. În majoritatea tipurilor de intervenții chirurgicale aspirina trebuie continuată, beneficiul excedând riscul hemoragic, însă aceasta atitudine poate fi nepotrivită în cazul în care intervenția este asociată cu risc hemoragic excesiv (proceduri intracraniene, prostatectomie transuretrală, proceduri intraoculare, etc.) (93).

Tabelul 27. Recomandări pentru prevenția primară

Recomandări	Clasă	Nivel
Terapia antitrombotică la pacienții cu CCS în ritm sinusal		
<i>Acidum acetylsalicylicum</i> 75/100mg se recomandă pacienților care au avut infarct miocardic sau care au fost revascularizați.	I	A
<i>Clopidogrelum</i> 75 mg zilnic ca alternativă pacienților care au intoleranță la <i>Acidum acetylsalicylicum</i>	I	B
<i>Clopidogrelum</i> 75 mg zilnic poate fi considerat aspirinei la pacienții simptomatici sau asimptomatici care au boală arterială periferică, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor.	IIb	B
<i>Acidum acetylsalicylicum</i> 75-100 mg zilnic poate să fie considerată la pacienții fără istoric de infarct miocardic sau revascularizare dar care au boală coronariană evidențiată imagistic.	IIb	C

Adăugarea unui al doilea antitrombotic <i>Acidum acetylsalicylicum</i> pentru prevenția secundară pe termen lung trebuie considerată în cazul pacienților cu risc înalt de evenimente ischemice și fără risc de sângerare.	IIa	A
Adăugarea unui al doilea antitrombotic <i>Acidum acetylsalicylicum</i> pentru prevenția secundară pe termen lung poate fi considerată în cazul pacienților cu cel puțin risc moderat de evenimente ischemice și fără risc de sângerare.	IIb	A
Terapia antitrombotică după angioplastie la pacienții cu sindrom coronarian cronic și în ritm sinusal		
După stentare se recomandă <i>Acidum acetylsalicylicum</i> 75-100 mg	I	A
Doza de 75 mg de Clopidogrelum administrată după doza de încărcare (600 mg sau după 5 zile de terapie de întreținere) este recomandată în asociere la aspirină pentru 6 luni după stentarea coronariană, indiferent de tipul de stent. O durată mai scurtă (1-3 luni) este indicată dacă există risc major de apariție al hemoragiei amenințătoare de viață.	I	A
Doza de 75 mg Clopidogrelum administrată după doza de încărcare (600 mg sau după 5 zile de terapie de întreținere) poate fi considerată pentru 3 luni în cazul pacienților cu risc înalt de hemoragii amenințătoare de viață.	IIa	A
Doza de 75 mg Clopidogrelum administrată după doza de încărcare (600 mg sau după 5 zile de terapie de întreținere) poate fi considerată pentru o lună în cazul pacienților cu risc înalt de hemoragii amenințătoare de viață.	IIb	C
Prasugrel sau ticagrelor pot fi considerate, cel puțin ca terapie inițială, în situații de risc înalt în cazuri de stentare elective (subexpandare a stentului, proceduri asociate cu risc de tromboză intrastent, stentare complexă trunchi comun, stentare multicoronariană) sau dacă terapia dublă antiagregantă plachetară nu poate fi utilizată din cauza intoleranței la aspirină.	IIb	C
Terapia antitrombotică la pacienții cu sindrom coronarian cronic în fibrilație atrială		
Când se inițiază tratamentul anticoagulant oral la un pacient cu fibrilație atrială care este eligibil pentru ACON, un ACON este recomandat față de antivitaminic K.	I	A
Tratamentul anticoagulant oral (ACON sau antivitaminic K cu INR în fereastra terapeutică >70%) este recomandat pacienților cu fibrilație atrială și un scor CHA2DS2-VASc ≥ 2 la bărbați sau ≥ 3 la femei.	I	A
Terapia anticoagulantă orală (ACON sau antivitaminic K cu ATTR>70%) poate fi considerată la pacienții cu fibrilație atrială și un scor CHA2DS2-VASc de 1 în cazul bărbaților sau 2 în cazul femeilor.	IIa	B
Aspirina 75-100 mg/zi (sau clopidogrel 75 mg/zi) poate fi considerată pe termen lung în asociere cu tratamentul anticoagulant oral în cazul pacienților cu fibrilație atrială, istoric de infarct miocardic și la risc înalt de evenimente ischemice recurente, care nu au risc înalt de hemoragie.	IIb	B
Terapia antitrombotică după angioplastie la pacienții cu fibrilație atrială sau altă indicație de anticoagulare		
Se recomandă administrarea periprocedurală a aspirinei și clopidogrelum pacienților care urmează să efectueze angioplastie coronariană cu implantare de stent.	I	C
Pacienților eligibili pentru ACON li se recomandă un ACON (ACON (apixaban 5 mg de 2 ori/zi, dabigatran 150 mg de 2 ori/zi, edoxaban 60 mg o dată/zi sau rivaroxaban 20 mg o dată/zi) în asociere cu terapia antiagregantă plachetară.	I	A
Când se utilizează rivaroxabanum și există risc mai mare de hemoragii decât de tromboză intrastent sau accident vascular cerebral ischemic, se recomandă doza de 15 mg o dată/zi față de doza de 20 mg zilnic pentru toata durata terapiei simple/duble antiagregante plachetare.	IIa	B
Când se utilizează dabigatran și există risc mai mare de hemoragii decât de tromboză intrastent sau accident vascular cerebral ischemic, se recomandă doza	IIa	B

de 110 mg de 2 ori pe zi față de doza de 150 mg de două ori pe zi pe toată durata terapiei simple sau duble antiagregante plachetare.		
După angioplastiile necomplicate, întreruperea precoce a aspirinei (sub o săptămână) și continuarea cu terapie duală cu anticoagulant oral și clopidogrel trebuie considerată dacă riscul de tromboză intrastent este scăzut sau dacă riscul de hemoragii depășește riscul de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent utilizat.	IIa	B
Tripla terapie cu aspirină, clopidogrel și anticoagulant oral cu durata peste o lună trebuie luată în considerare dacă riscul de tromboză intrastent depășește riscul de sângerare, cu o durată totală sub 6 luni și cu o evaluare clară explicată la externare în funcție de riscurile specifice.	IIa	C
Pacienții care au indicație de antivitamină K în combinație cu aspirina și/sau clopidogrelul trebuie să beneficieze de o reglare atentă a INR, între 2 și 2,5 și cu timpul în intervalul terapeutic >70%.	IIa	B
Terapia dublă antiagregantă cu un anticoagulant oral și prasugrel sau ticagrelor poate fi luată în considerare ca alternativă la tripla terapie cu anticoagulant oral, aspirină și clopidogrel în cazul pacienților cu risc moderat sau înalt de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent utilizat.	IIb	C
Ticagrelor sau prasugrel nu este recomandat ca parte din terapia triplă antitrombotică împreună cu aspirină și anticoagulant oral.	III	C
Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni		
Utilizarea concomitentă a inhibitorilor de pompă de protoni este recomandată în cazul pacienților care primesc aspirină în monoterapie, tratament dublu antiagregant plachetar sau anticoagulant și care au risc înalt de hemoragie gastrointestinală.	I	A

IMA=infarct miocardic acut; DAPT = terapie dublă antiagregantă plachetară;
PCI = angioplastie.

Caseta 15. Recomandări pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare

Tratament hipolipemiant	<p>Dislipidemia trebuie tratată în concordanță cu ghidurile de dislipidemie, beneficiind de tratament farmacologic și de modificarea stilului de viață (100). Pacienții cu boală coronariană care sunt considerați la risc foarte înalt de a face evenimente cardiovasculare, trebuie să primească tratament cu statine indiferent de nivelul LDLc.</p> <p>Atorvastatina în doze mari a demonstrat că reduce frecvența evenimentelor periprocedurale atât la pacienții care nu au primit statină cât și la cei aflați sub tratament cronic (101).</p>
	<p>Ținta tratamentului este de scădere a LDLc cu cel puțin 50% de la valoarea inițială și sub 1,4 mmol/L (<55 mg/dL), iar la pacienții care sunt la al doilea eveniment vascular în mai puțin de 2 ani, nu neapărat de același tip ca primul eveniment, în timp ce erau sub tratament maximal cu statină - necesită o țintă mai joasă a LDLc: < 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL).</p>
	<p>Când acest nivel nu poate fi atins se va adăuga tratament cu Ezetimibe. Acesta a demonstrat reducerea nivelului de colesterol și a evenimentelor cardiovasculare la pacienții după sindrom coronarian acut și la cei cu diabet zaharat, fără efect pe mortalitate (102).</p>
	<p>Adițional trebuie recomandat tuturor pacienților exercițiul fizic, dieta, controlul greutății. Suplimentele alimentare care includ fitosteroli pot scădea LDLc însă nu au dovedit scăderea evenimentelor clinice. Acestea pot fi folosite la pacienții cu intoleranță la statine care sunt la risc foarte înalt de evenimente cardiovasculare.</p>

	Inhibitorii de PCSK9 (evolocumab și alirocumab sunt foarte eficienți în reducerea nivelului de colesterol, scăzând LDLc sub 1,3 mmol/L (50 mg/dl) (103). Au demonstrat reducerea evenimentelor cardiovasculare și ischemice, dar fără impact asupra mortalității (324). Nivele foarte scăzute de colesterol sunt bine tolerate și se asociază cu evenimente cardiovasculare reduse, însă prețul ridicat al inhibitorilor de PCSK9 le face inaccesibile multor sisteme de sănătate. Nu se cunoaște siguranța utilizării acestora pe termen lung.
Blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron	<i>Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei</i> reduc mortalitatea, scad riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă al pacienților cu disfuncție de VS (104). Este recomandat ca IECA sau BRA (în caz de intoleranță) să fie luați în considerare în tratamentul pacienților cu sindrom coronarian cronic care au și HTA, FEVS <40%, diabet, boala cronică de rinichi (dacă nu sunt contraindicați: disfuncție renală severă, hiperpotasemie, etc). La pacienții cu sindrom coronarian cronic fără ICC, <i>inhibitorii sistemului renină angiotensină aldosteron</i> reduc evenimentele cardiovasculare și riscul de deces doar când au fost comparate cu placebo, nu și cu alte medicamente. În concluzie, nu se recomandă IECA în afara controlului tensiunii pacienților cu sindrom coronarian cronic și fără ICC sau risc cardiovascular înalt.
Sacubitril/valsartanum	<i>Neprilysinum</i> este o enzima endogenă care degradează peptidele vasoactive (bradykinina, peptidele natriuretice). Inhibarea neprilysinei crește nivelurile acestor peptide, ameliorează diureza, natriureza, relaxarea miocardică, antiremodelarea și reduce secreția de renină și aldosteron. Primul reprezentant al clasei este LCZ696 care combină valsartanul cu sacubitrilul (inhibitor de neprilysină) într-o singură pastilă. Pacienților cu ICC (FEVS< 35%) care rămân simptomatici sub tratament optimal cu IECA, betablocant, antagonist de receptor mineralcorticoid, se recomandă sacubitril/valsartan pentru a înlocui IECA cu scopul de a reduce riscul de spitalizare pentru ICC, riscul de deces la pacienții ambulatori (105).
Antagoniști de mineralocorticoizi	Blocarea aldosteronului cu <i>spironolactonă</i> sau <i>eplerenonă</i> este recomandată pentru utilizarea în cazul pacienților după infarct miocardic care primesc deja doza terapeutică de IECA și betablocant, care au FEVS<35% și diabet zaharat sau insuficiență cardiacă (106). Necesită precauție la pacienții cu disfuncție renală (eGFR) < 45 mL/min/1,73 m ²) și la cei la care nivelul potasemiei este >5,0 mmol/L.
Terapia de substituție hormonală	Rezultatele unor trialuri randomizate mari au arătat că terapia de substituție hormonală nu aduce nici un beneficiu prognostic și crește riscul de BCV la femeile în vârstă>60 de ani (107).

Tabelul 28. Recomandări pentru prevenția evenimentelor

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Medicamente hipolipemiante		
Statinele sunt recomandate la toți pacienții cu SCC	I	A
Dacă ținta unui pacient nu este atinsă cu doza maximă tolerată de statină, se recomandă asocierea cu ezetimibe	I	B
Pentru pacienții la risc foarte crescut care nu ating ținta pe doză maximă tolerată de statină și ezetimibe, se recomandă combinația cu un inhibitor PCSK9	I	A

Inhibitori ECA		
Inhibitorii ECA (sau BRA) se recomandă dacă pacientul are și alte afecțiuni (ex. Insuficiență cardiacă, hipertensiune sau diabet)	I	A
Inhibitorii ECA trebuie luați în considerare la pacienții cu SCC aflați la risc foarte crescut de evenimente cardiovasculare	IIa	A
Alți agenți		
Betablocantele se recomandă la pacienții cu disfuncție VS sau IC sistolică	I	A
La pacienții cu antecedente de STEMI, trebuie luat în considerare tratamentul pe termen lung cu un beta-blocant	IIa	B

Caseta 16. Grupuri de medicamente utilizate în tratamentul SCC:	
Medicamente	Doze
Nitrati cu actiune scurta	
Nitroglicerinum	0,15-10 mg/zi
BAB	
Metoprololum	100-200 mg/zi
Bisoprololul	10 mg/zi
Atenololum	50-100 mg/zi
Nebivololum	5 mg/zi
Carvedilolum	6,25-25 mg x 2 ori/zi
BCC	
Verapamilum	480 mg/zi
Diltiazemum	260 mg/zi
Felodipinum*	5-10 mg/zi
Amlodipinum	5-10 mg/zi
Nifedipinum	10 mg/zi
Nitrati cu actiune prelungita	
Isosorbidi mononitras	10-40 mg/zi
Isosorbidi mononitras	10-40 mg/zi
Alti agenti antianginali	
Ivabradinum	7,5 mg x 2 ori/zi
Nicorandilum*	20 mg x 2 ori/zi
Ranolazinum	500-2000 mg/zi
Molsidominum*	4-8 mg/zi
Allopurinolum	600 mg/zi
Trimetazidinum	35 mg x 2 ori/zi
Medicatia antitrombotica	
Acidum acetylsalicylicum	75-150 mg/zi
Clopidogrelum	75 mg/zi
Ticagrelorum	90 mg x 2 ori/zi
Prasugrelum*	10mg/zi
Hipolipemiente	
Simvastatinum	40 mg/zi
Pravastatinum*	40 mg/zi
Atorvastatinum	10-20 mg/zi
Rozuvastatinum	5-10 mg/zi
Fibrati	
Gemfibrozilul*	300-600 mg/zi
Fenofibratum*	100 mg x 3 ori/zi
IECA	
Ramiprilum	5-10 mg/zi

Perindoprilum	8 mg/zi
Alți agenți: Analgetice	
Acetaminofenum	Doze minimal eficiente, în special cure scurte de tratament.
Acidum acetylsalicylicum	

**Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor*

Caseta 17. Efecte adverse majore, contraindicații, interacțiuni medicamentoase și precauții ale preparatelor anti-ischemice				
Clasa de medicamente	Efecte adverse	Contraindicații	Interacțiuni medicamentoase	Precauții
Nitrați cu durată de acțiune scurtă și lungă	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalee • Roșeață • Hipotensiune • Sincopă și hipotensiune posturală • Tahicardie reflectorie • Methemoglobinemie 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitorii de fosfodiesterază (PDE5) (sildenafil ori agenți similari) • Blocanți alfa-adrenergici • BCC 	-
β-blocante	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigabilitate, depresie • Bradicardie • Bloc cardiac • Bronhospasm • Vasoconstricție periferică • Hipotensiune posturală • Impotență • Hipoglicemie/măscarea semnelor de hipoglicemie 	<ul style="list-style-type: none"> • FCC joasă ori dereglări de conducere cardiacă • Șoc cardiogen • Astmă • Cu prudență la pacienți cu BPOC: pot fi folosite β-blocantele cardioselective dacă pacientul este compensat pe fondal de tratament cu steroizi inhalatori și β-agoniști cu durată lungă de acțiune • Boala vasculară periferică severă • IC decompensată • Angina vasospastică 	<ul style="list-style-type: none"> • BCC: care diminuează FCC • Afectarea conducerii AV sau NSA 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabet • BPOC
BCC: care diminuează FCC	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardie • Defect de conducere cardiacă • Frație de ejeție joasă • Constipație • Hiperplazie gingivală 	<ul style="list-style-type: none"> • FCC joasă ori dereglări de ritm cardiac • Boala nodului sinusal • IC congestivă • TA joasă 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitorii cardiaci (β-blocantele, flecainida) • Substraturi CYP3A4 	-
BCC: Dihidropiridine	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalee • Umflarea 	<ul style="list-style-type: none"> • Șoc cardiogen • Stenoza aortică 	<ul style="list-style-type: none"> • Substraturi CYP3A4 	-

	<ul style="list-style-type: none"> gleznelor •Fatigabilitate •Roșeață •Tahicardie reflectorie 	<ul style="list-style-type: none"> severă •Cardiomiopatie obstructivă 		
Ivabradina	<ul style="list-style-type: none"> •Deregări vizuale •Cefalee, amețeală •Bradicardie •Fibrilație atrială •Bloc cardiac 	<ul style="list-style-type: none"> • FCC joasă ori dereglări de ritm cardiac • Alergie • Afectarea severă a ficatului 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentele care prelungesc QTc • Antibiotice macrolide • Anti-HIV • Antimicotice 	<ul style="list-style-type: none"> • Vârsta >75 ani • Insuficiență renală severă
Nicorandil	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalee • Roșeață • Amețeală, slăbiciune • Greață • Hipotensiune • Ulcerații gastrointestinale, orale, anale 	<ul style="list-style-type: none"> • Șoc cardiogen • IC • TA joasă 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitorii de fosfodiesterază (PDE5) (sildenafil ori agenți similari) 	-
Trimetazidina	<ul style="list-style-type: none"> • Disconfort gastric • Greață • Cefalee • Tulburări de mișcare 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergie • Boala Parkinson • Tremur și tulburări de mișcare • Insuficiență renală severă 	<ul style="list-style-type: none"> • Nu au fost raportate 	<ul style="list-style-type: none"> • Afectarea renală moderată • Vârstnici
Ranolazina	<ul style="list-style-type: none"> • Amețeală • Constipație • Greață • Alungirea QT 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciroză hepatică 	<ul style="list-style-type: none"> • Substraturi CYP450 (digoxină, simvastatin, ciclosporină) • Medicamentele care prelungesc QTc 	-
Alopurinol	<ul style="list-style-type: none"> • Roșeață • Disconfort gastric 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilitate 	<ul style="list-style-type: none"> • Mercaptopurina/Azatioprina 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală severă

Caseta 18. Tratamentul atacului anginal acut

1. Pacienții vor fi instruiți să stopeze rapid activitatea care a declanșat angina pectorală și să rămână în repaus.
2. În caz dacă simptomatologia anginoasă nu va diminua în repaus timp de 3-5 min, bolnavului se va recomanda aplicarea nitroglicerinei sublingual pentru cuparea acută a simptomelor.
3. Pacientul va fi prevenit de a se proteja de hipotensiunea potențială, așezându-se, în special la primele administrări ale nitroglicerinei, și de celelalte efecte adverse cum ar fi cefaleea.
4. Pacienții vor fi informați de a apela la ajutorul medical calificat dacă angina pectorală persistă >10-20 min în repaus și/sau nu răspunde la administrarea de nitrați sublingual.

C.2.4.1.3. Revascularizarea miocardică în SCC

Caseta 19. Revascularizarea	La pacienții cu SCC, terapia medicală optimală este esențială pentru ameliorarea simptomelor, oprirea progresiei aterosclerozei și prevenția
------------------------------------	--

<p>miocardului</p>	<p>evenimentelor aterotrombotice. Revascularizarea miocardică este importantă în managementul SCC, dar întotdeauna ca un adjuvant la terapia medicamentoasă, fără să o înlocuiască.</p>
	<p>Revascularizarea prin PCI sau CABG își propune să elimine eficient ischemia miocardică și manifestările clinice în rândul pacienților cu stenoză coronariană semnificativă și să reducă riscul de evenimente cardiovasculare majore acute inclusiv de IM și de deces cardiovascular.</p>
	<p><i>Obiectivele revascularizării</i> sunt ameliorarea simptomelor și/sau ameliorarea prognosticului la pacienții cu angină. Ghidurile anterioare susțin indicația de revascularizare la pacienții cu SCC care primesc terapia medicală optimă recomandată de Ghid și continuă să fie simptomatici și/sau la cei la care revascularizarea ar putea ameliora prognosticul. Aceste recomandări sugerează că revascularizarea la pacienții cu angină și stenoză semnificativă era adesea o terapie de linia a doua după eșecul terapiei medicamentoase.</p>
	<p>Angina se asociază cu alterarea calității vieții, reducerea capacității de efort, depresie și spitalizări, vizite repetate în ambulatoriu de specialitate, cu alterarea evoluției clinice. Revascularizarea prin PCI sau CABG poate fi eficientă pentru ameliorarea anginei, reducerea utilizării medicamentelor antianginoase și ameliorarea capacității de efort și a calității vieții față de terapia medicamentoasă singură.</p>
	<p>Revascularizarea prin PCI sau CABG își propune să elimine eficient ischemia miocardică și manifestările clinice în rândul pacienților cu stenoză coronariană semnificativă și să reducă riscul de evenimente cardiovasculare majore acute inclusiv de IM și de deces cardiovascular.</p>
	<p>Reducerea suplimentară a decesului și IM a fost raportată prin revascularizare vs. terapie medicamentoasă singură la pacienți cu SCC la care revascularizarea s-a realizat prin CABG sau cu stenturi farmacologic active (DES) de generație nouă, spre deosebire de cei la care s-a realizat angioplastie cu balon, cu stenturi metalice simple sau cu primele generații de DES.</p>
<p>Este necesară evaluarea raportului risc-beneficiu individual iar revascularizarea ar trebui să fie luată în considerare doar dacă beneficiul așteptat depășește potențialele riscuri. De asemenea, luarea deciziilor prin acord comun este esențială după informarea completă a pacientului privind avantajele și dezavantajele anticipate ale celor două strategii, inclusiv în legătură cu riscul de sângerare asociat DAPT în cazul revascularizării prin PCI. În vederea discuției legate de cea mai bună alegere între modalitățile de revascularizare –PCI sau CABG- cu fiecare pacient, îi îndrumăm pe cititori către Ghidul ESC de revascularizare miocardică Figura 7 sumarizează o abordare practică a indicațiilor de revascularizare în SCC în funcție de prezența sau absența simptomelor și de documentarea non-invazivă a ischemiei.</p>	

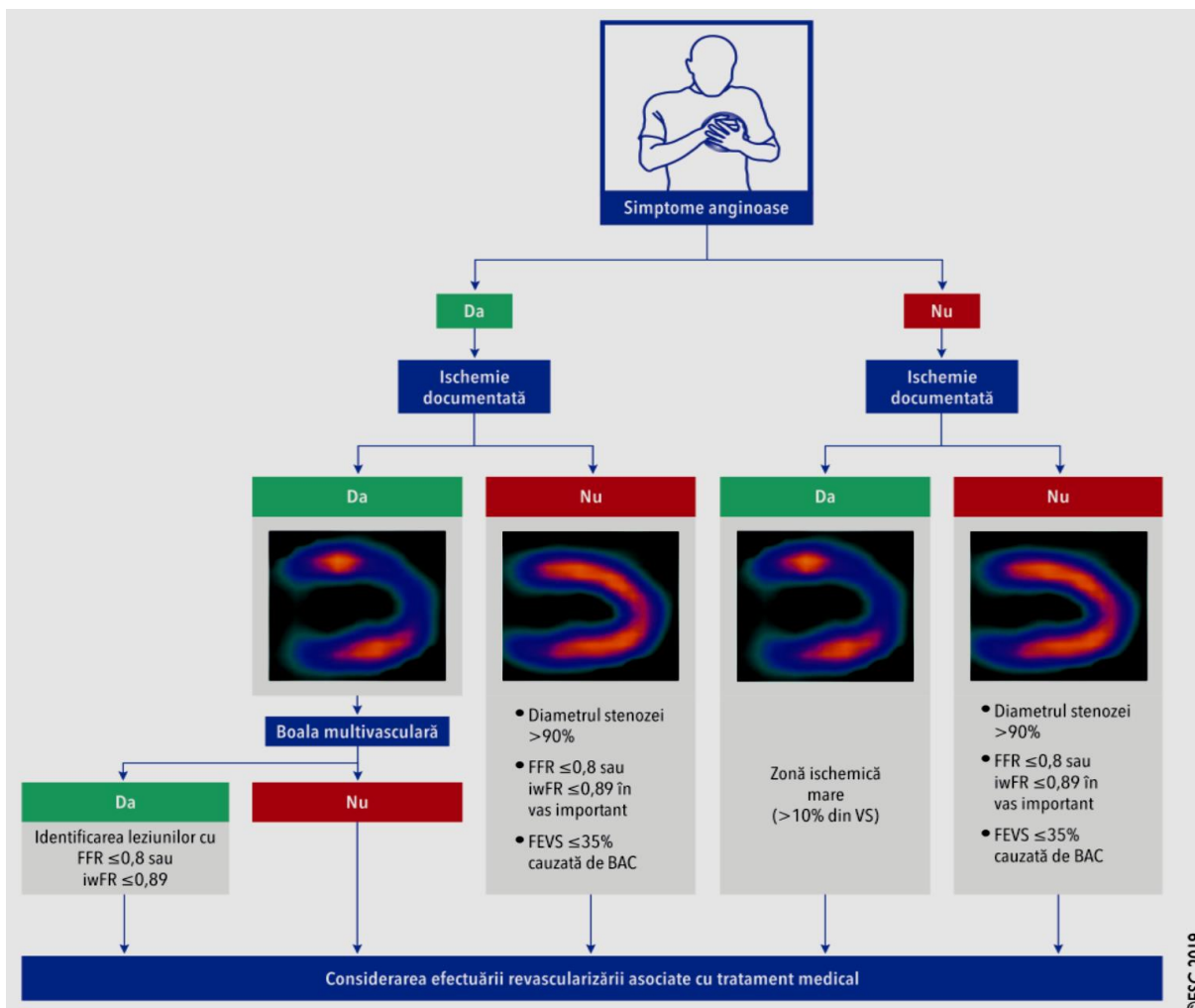


Figura 7. Arborele decizional pentru pacienții supuși unei angiografii coronariene invazive.

Deciziile de revascularizare prin intervenții coronariene percutane sau by-pass aorto-coronarian se bazează pe prezentarea clinică (prezența sau absența simptomelor) și pe documentarea anterioară a ischemiei (prezentă sau absentă). În lipsa documentării anterioare a ischemiei, indicațiile de revascularizare depind de evaluarea invazivă a severității stenozei sau de indicațiile prognostice. Pacienții fără simptome și fără ischemie includ candidații pentru implantare percutană de valvă aortică și chirurgie valvulară sau de alt tip.

BCS = boală coronariană stabilă; FFR = rezerva fracționată de flux; iwFR = rata fără undă instantanee; VS = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejeecție ventriculară stângă; BMV = boală multivasculară.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistentă medicală; •
	<p>Aparataj, utilaj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • cântar • laborator clinic standard pentru determinarea: glicemiei, colesterolului total, LDL-colesterolului.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrați cu acțiune scurtă • Nitrați cu acțiune prelungită • Antiplachetare • BAB • Blocantele canalelor de calciu • IECA • BRA • Hipolipemiente • Antianginoase metabolice (Trimetazidinum) • Nicorandilum* • Inhibitori ai nodului sinusal (Ivabradinum)
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cardiolog • medic funcționalist • asistente medicale • medic de laborator
	<p>Aparataj, utilaj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • ecocardiograf • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu utilaj pentru testul de efort • aparat pentru înregistrarea ECG ambulatorii (Holter) 1. laborator clinic standard pentru determinarea: glicemiei, colesterolului total, LDL-colesterolului.
	<p>Remediile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrați cu acțiune scurtă • Nitrați cu acțiune prelungită • Antiplachetare • BAB • Blocantele canalelor de calciu • IECA • BRA • Hipolipemiente

	<ul style="list-style-type: none"> • Antianginoase metabolice (Trimetazidinum) • Nicorandilum* • Inhibitori ai nodului sinusal (Ivabradinum)
<p><i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale, municipale</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cardiolog • medic funcționalist • asistente medicale • medic de laborator • acces pentru consultații calificate: neurolog, endocrinolog.
	<p>Aparataj, utilaj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • laborator clinic standard pentru determinarea: glicemiei, colesterolului total, LDL-colesterolului.
	<p>Remediile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrați cu acțiune scurtă • Antiplachetare • BAB • Blocantele canalelor de calciu • Nitrați cu acțiune prelungită • IECA • BRA • Hipolipemiente • Alte preparate antianginale <ul style="list-style-type: none"> - Ivabradinum - Nicorandil - Ranolazinum - Molsidominum - Allopurinolum - Trimetazidinum
<p><i>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de cardiologie ale spitalelor municipale și republicane</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cardiolog • medic-funcționalist • specialist în cardiologie intervenționistă • radiolog • medic de laborator • asistente medicale • acces la consultații calificate (neurolog, endocrinolog)
	<p>Aparataj, utilaj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • ultrasonograf • ecocardiograf cu regim Doppler • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu utilaj pentru testul de efort (cicloergometru, covoraș rulant) • aparat pentru înregistrarea ECG ambulatorii (Holter) • laborator de angiografie, angiograf

	<ul style="list-style-type: none"> • laborator clinic standard pentru determinarea: glicemiei, colesterolului total, LDL-colesterolului. • defibrilator. • serviciul morfologic cu citologie. • stenturi
	<p>Remediile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrați cu acțiune scurtă • BAB • Blocantele canalelor de calciu • Nitrați cu acțiune prelungată • IECA • BRA • Antiplachetare • Hipolipemiante - Alte antianginale <ul style="list-style-type: none"> - Ivabradinum - Nicorandil - Ranolazinum - Molsidominum - Allopurinolum - Trimetazidinum

Notă: Remediul marcat cu semnul „*” la momentul dat nu este omologat în RM.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
		Numărător	Numitor
1. Sporirea proporției persoanelor de pe lista medicului de familie, cu suspexie de SCC supuși examenului standard.	Pondere de pacienți diagnosticați cu SCC și supuși examenului standard conform recomandărilor protocolului clinic național pentru SCC pe parcursul a 6 luni. (în %)	Numărul de pacienți cu diagnostic de SCC confirmat aflați sub supraveghere medicală și supuși examenului standard conform recomandărilor PCN pentru SCC pe parcursul ultimelor 6 luni x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de SCC, care se află sub supraveghere medicală pe parcursul ultimelor 6 luni.
2. Sporirea proporției pacienților cu SCC la care sa determinat riscul de deces timp de 1 an.	Pondere de pacienți cu SCC, la care în mod documentat s-a determinat riscul de timp de 1 an de către medicul de familie pe parcursul a 6 luni. (în %)	Numărul de pacienți cu SCC, la care în mod documentat s-a determinat riscul de deces timp de 1 an de către medicul de familie pe parcursul ultimelor 6 luni x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de SCC, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimelor 6 luni.
3. Sporirea proporției pacienților cărora s-a dovedit prezența ischemiei (s-a efectuat testul de efort).	Pondere de pacienți cu SCC, la care în mod documentat s-a determinat prezența ischemiei pe parcursul a 6 luni (în %)	Numărul de pacienți cu SCC, la care în mod documentat s-a determinat prezența ischemiei pe parcursul ultimelor 6 luni x 100.	Numărul total de pacienți, la care în mod documentat s-a determinat prezența ischemiei și se află sub supravegherea medicului cardiolog pe parcursul a

Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
		Numărător	Numitor
			6 luni.
4. Sporirea proporției pacienților cărora s-a administrat tratament complex pentru SCC.	Ponderea de pacienți cu SCC, cărora s-a administrat tratament complex pe parcursul a 6 luni (în %).	Numărul de pacienți cu SCC, la care s-a administrat tratament complex pe parcursul ultimelor 6 luni x 100.	Numărul total de pacienți cu SCC, la care s-a administrat tratament complex și se află sub supravegherea medicului cardiolog pe parcursul ultimelor 6
5. Sporirea proporției pacienților cu SCC supuși arteriografiei coronariene.	Ponderea pacienților cu SCC, cărora li sa efectuat arteriografia coronariana pe parcursul a 6 luni (în %)	Numărul pacienților cu SCC, cărora li sa efectuat arteriografia coronariana pe parcursul ultimelor 6 luni x 100.	Numărul total de pacienți cu AP stabilă cu aprecierea gradului de afectare coronară confirmat prin arteriografie coronariana pe parcursul ultimelor 6 luni.
6. Sporirea proporției pacienților cu SCC, care administrează tratament medicamentos.	Ponderea pacienților cu SCC, care administrează tratament medicamentos pe parcursul a 6 luni (în %).	Numărul pacienților cu SCC, care administrează tratament medicamentos pe parcursul ultimelor 6 luni x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de SCC, care se află sub supraveghere medicală pe parcursul ultimelor 6 luni.
7. Sporirea proporției pacienților cu SCC, care beneficiază de revascularizare (angioplastie sau tratament chirurgical).	Ponderea pacienților cu SCC, care au beneficiat de revascularizare (angioplastie sau tratament chirurgical) pe parcursul a 6 luni (în %).	Numărul pacienților cu SCC, care au beneficiat de revascularizare (angioplastie sau tratament chirurgical) pe parcursul ultimelor 6 luni x 100.	Numărul total de pacienți cu SCC, care se află sub supraveghere medicală după revascularizare (angioplastie sau tratament chirurgical) pe parcursul ultimelor 6 luni.
8. Reducerea ratei de complicații ale SCC la pacienții supravegheați.	Ponderea pacienților cu SCC, care au dezvoltat sindromul coronarian acut pe parcursul unui ani (în %).	Numărul pacienților cu SCC, supravegheați, care au dezvoltat sindromul coronarian acut pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu SCC, supravegheați de medicul de familie pe parcursul ultimului an.
	Ponderea pacienților cu SCC, care au dezvoltat infarct miocardic acut pe parcursul unui ani (în %)	Numărul pacienților cu SCC, supravegheați, care au dezvoltat infarct miocardic acut pe parcursul unui an x 100.	

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN Sindroamele coronariene cronice

Nivel - ambulator		caz
Domeniul Prompt		
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3	Ziua, luna, anul de naștere a pacientului/ei	ZZ-LL-AAAA;
4	Sexul pacientului/ei	masculin = 1; feminin = 2
5	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
6	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
EVIDENȚA DISPENSARICĂ		
7	Data luării la evidența dispanserică	data (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
8	Hipertensiune arterială	Nu = 0; gr.I = 1 ; gr.II = 2; gr.III = 3; hipertensiune sistolică izolată = 4; hipertensiune secundară= 5;
9	Angina pectorală stabilă	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
10	Angina pectorală instabilă	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
11	Anamnezic de infarct miocardic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
12	Prezența anamnezicului și a factorilor de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
13	Ereditate agravată	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
14	Diabet zaharat	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
15	Boli renale	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
16	Fumatul	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
17	Medicamente antianginoase utilizate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
18	Proceduri de revascularizare miocardică percutanată (PCI)	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
19	Intervenție chirurgicală pentru revascularizare miocardică prin by-pass aorto-coronarian	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
20	Eficacitatea acestora	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
21	Supravegherea pacientului	nu = 0; anual = 1; de două ori pe an = 2; de patru ori pe an = 3; mai frecvent de patru ori pe an = 4;
DIAGNOSTICUL		
22	Investigații obligatorii	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
23	Glicemie a jejun (prezența evaluării și ale modificărilor)	nu = 0; da = 1; crescută=2; necunoscut = 9
24	Colesterol total seric a jeun (prezența evaluării și ale modificărilor)	nu = 0; da = 1; crescut=2; necunoscut = 9
25	Trigliceride serice a jeun (prezența evaluării și ale modificărilor)	nu = 0; da = 1; crescut=2; necunoscut = 9
26	LDL-colesterol seric a jeun	nu = 0; da = 1; crescut=2; necunoscut = 9
27	HDL-colesterol seric a jeun	nu = 0; da = 1; crescut=2; necunoscut = 9
28	Creatinină serică	nu = 0; da = 1; crescut=2; necunoscut = 9
29	Acidul uric seric	nu = 0; da = 1; crescut=2; necunoscut = 9
30	Investigații obligatorii(dupa posibilitate)	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9
31	ECG	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9

32	Efectuarea testului ECG cu efort fizic dozat	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
33	Ecocardiografie	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
34	Efectuarea angioCT coronarian	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
35	Referire la specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 3; necunoscut = 9	
36	Cardiolog	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
37	Cardiochirurg	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
38	Oftalmolog	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
39	Endocrinolog	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
40	Nefrolog	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
41	Neurolog	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
42	Alți specialiști	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
43	Investigații paraclinice indicate de specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar =2;	
	ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
44	Complicații	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
45	Maladii concomitente	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
46	Grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
	TRATAMENTUL		
47	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; spital = 4; instituție medicală privată = 5; alte instituții =6;	
48	Când a fost inițiat tratamentul	data (ZZ: LL: AAAA); pacientul/a a refuzat tratamentul = 2	
49	Terapie antianginoasă	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
50	Betablocante	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
51	Antagoniști ai canalelor de calciu	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
52	Nitrați de lungă durată	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
53	Nitrați de scurtă durată	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
54	Antianginoase de linia II-a	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
55	Ivabradină	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
56	Antiagregante /anticoagulante	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
57	Statine	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
58	Diuretice	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
59	Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
60	Antagoniști ai receptorilor de angiotensină	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
61	Antidiabetice	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
62	Alte grupe de medicamente	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
63	Câte grupe de medicamente	monoterapie = 1; două preparate = 2; trei preparate = 3; mai mult de trei preparate = 4; necunoscut = 9	
64	Tratamentul factorilor de risc	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	

65	Pacientul/a a beneficiat de tratament compensat	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
66	Tratamentul maladiilor concomitente	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
67	Monitorizarea tratamentului înregistrată	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
68	Dezvoltarea complicațiilor	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
69	Boli concomitente severe/avansate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
70	Plan de intervenție pentru pacient pe termen scurt (1-3) luni	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
71	Plan de intervenție pentru pacient pe termen lung	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
72	Prezenta recomandărilor pentru modificarea stilului de viață	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
73	Recomandări cu privire la nutriție	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
74	Recomandări cu privire la renunțarea la fumat	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
75	Recomandări cu privire la activitate fizică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
76	Recomandări cu privire la scădere (ponderală)	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
77	Recomandări cu privire la consumul de alcool	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
78	Recomandări pentru factorii psihosociali	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
79	Aderenta la tratament	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 2; necunoscut = 9	
80	Rezultatele tratamentului	ameliorare = 1; fără schimbări = 2; progresare = 3; IMA = 4; AVC = 5; alte complicații = 6; necunoscut = 9	
81	Data scoaterii de la evidență dispensarică (decesului)	Data (ZZ: LL: AAAA);	

Bibliografie

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Aug 31;41(3):407–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
2. Lüscher TF. Chronic coronary syndromes: expanding the spectrum and natural history of ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):333–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa001>
3. Revenco V, Ochișor V, Mihalache G. Angina pectorală stabilă Protocol clinic național. 2017;
4. Marongiu E, Crisafulli A. Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning. *Curr Cardiol Rev*. 2019 Nov;10(4):336–48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24720421>
5. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2018 Mar 14;372(14):1291–300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>
6. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr 14;20(11):1198–207. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez054>
7. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Feb;4(1):3–5. doi: 10.1177/2048872614568073
8. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J*. 2003 Mar 1;24(6):532–40. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00820-5](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00820-5)
9. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina: Insights From the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9):1301–10. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X18306727>
10. Eric VB, Gilles R, Christophe P, Thomas C, Karim B, Emmanuel T, et al. Outcome Impact of Coronary Revascularization Strategy Reclassification With Fractional Flow Reserve at Time of Diagnostic Angiography. *Circulation*. 2014 Jan 14;129(2):173–85. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006646>
11. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 27;367(11):991–1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>
12. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*. 2018 Feb 21;360:k504. doi: 10.1136/bmj.k504.
13. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri J-R, Herzog BA, Buechel RR, Küest SM, et al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with

- coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J*. 2017 Feb 14;32(12):1465–71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr047>
14. L. MV, Masanao N, R. FC, Mariya G, Jon H, Josh K, et al. Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2012 Oct 9;126(15):1858–68. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402>
 15. Shufelt CL, Thomson LEJ, Goykhman P, Agarwal M, Mehta PK, Sedlak T, et al. Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. *Cardiovasc Diagnosis Ther* Vol 3, No 3. *Cardiovasc Diagnosis Ther*. 2013; <http://cdt.amegroups.com/article/view/2666>
 16. Peter O, Anastasios A, Gabor B, Ismail V, Rachel B, Sebastian K, et al. Clinical Usefulness, Angiographic Characteristics, and Safety Evaluation of Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing Among 921 Consecutive White Patients With Unobstructed Coronary Arteries. *Circulation*. 2014 Apr 29;129(17):1723–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096>
 17. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
 18. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549
 19. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina— results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-267.
 20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by Echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-1360.
 21. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, Popescu BA, Stefanidis A, Cosyns B, Monaghan M, Aakhus S, Edvardsen T, Flachskampf F, Galiuto L, Athanassopoulos G, Lancellotti P; 20142016 EACVI Scientific Documents Committee. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1191-1204.
 22. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E, Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-2547.
 23. 399. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, Abrams KR, Moreno S, McAllister KS, Palmer S, Kask JC, Timmis AD, Hingorani AD. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010;7:e1000-286.

24. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, Udumyan R, Feder GS, Hingorani AD, Timmis A, Smeeth L, Hemingway H. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014;35:844-852.
25. Eapen DJ, Manocha P, Patel RS, Hammadah M, Veledar E, Wassel C, Nanjundappa RA, Sikora S, Malayter D, Wilson PW, Sperling L, Quyyumi AA, Epstein SE. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:329-337.
26. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RJF, Keavney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins H, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883-1893.
27. Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, Kathiresan S, Shiffman D. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J* 2016;37:561-567.
28. Pereira A, Mendonca MI, Sousa AC, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, Freitas AI, Guerra G, Ornelas I, Pereira D, Brehm A, Palma Dos Reis R. Genetic risk score and cardiovascular mortality in a southern european population with coronary artery disease. *Int J Clin Pract* 2017;71:e12956.
29. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-744
30. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484
31. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445-14
32. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841-2855
33. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:1620.
34. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, Faber R, Host N, Gustafsson I, Hansen PR, Hansen HS, Bairey Merz CN, Kastrup J, Prescott E. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003-064.
35. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101-111
36. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Siebes M, Tijssen JG, Meuwissen M, Piek JJ. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve

- and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:301-311
37. ee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158-1169
 38. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2009;103:626-631.
 39. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Forfar JC, Channon KM, JeroschHerold M, Piechnik SK, Neubauer S, Kharbanda RK, Ferreira VM. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:969-979.
 40. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Dorbala S, Blankstein R, Carli MF Di. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015;131:1927.
 41. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Matsubara J, Sumida H, Kaikita K, Kojima S, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Izumiya Y, Iwashita S, Matsui K, Jinnouchi H, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1688-1696.
 42. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-2568.
 43. Ong P, Athanasiadis A, Perne A, Mahrholdt H, Schaufele T, Hill S, Sechtem U. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without instent restenosis. *Clin Res Cardiol* 2014;103:1119
 44. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T, Kato A, Shinozaki T, Ishida E, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H; NOVEL Investigators. Beneficial effects of longacting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: the NOVEL study. *Eur Heart J* 2016;37:2713-272
 45. Cohn PF, Fox KM, Daly C Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-1277.
 46. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen E, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-31
 47. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-190
 48. Witberg G, Regev E, Chen S, Assali A, Barbash IM, Planer D, Vaknin-Assa H, Guetta V, Vukasinovic V, Orvin K, Danenberg HD, Segev A, Kornowski R. The prognostic effects of coronary disease severity and completeness of revascularization on mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1428-1435.
 49. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104:972-977

50. Luc JGY, Choi JH, Rizvi SA, Phan K, Moncho Escriva E, Patel S, Reeves GR, Boyle AJ, Entwistle JW, Morris RJ, Massey HT, Tchantchaleishvili V. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in heart transplant recipients with coronary allograft vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of 1,520 patients. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:1930.
51. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, Höglund M, Björkholm M, Sandin F, Sjölander A, Richter J, Olsson-Stromberg U, Ohm L, Beck M, Stenke L; Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a populationbased cohort study. *Ann Intern Med* 2016;165:161-166
52. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-280
53. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 -Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922-944
54. 2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Hear J* 2019
55. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and endstage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662-1673.
56. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Mauricio R, Bangalore S. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2017;227:17
57. Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2017;43:2835.
58. Cantor WJ, Mehta SR, Yuan F, Dzavik V, Worthley M, Niemela K, Valentin V, Fung A, Cheema AN, Widimsky P, Natarajan M, Jdrzejowski B, Jolly SS. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *Am Heart J* 2015;170:880-886.
59. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar- Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR; SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:4150.
60. Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Stankovic G, Kedev S, Kalpak O, Vavlukis M, Zdravkovic M, Hinic S, Milicic D, Manfrini O, Badimon L, Bugiardini R. Acute coronary syndrome: the risk to young women. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007-519.
61. Cenko E, Yoon J, Kedev S, Stankovic G, Vasiljevic Z, Krljanac G, Kalpak O, Ricci B, Milicic D, Manfrini O, van der Schaar M, Badimon L, Bugiardini R. Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age. *JAMA Intern Med* 2018;178:632-63

62. Banks E, Canfell K. Invited commentary: hormone therapy risks and benefits– the Women’s Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009;170:2428.
63. Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M, de Silva R, Schwartz M, Meyten N, Uren NG, Doucet S, Tanguay JF, Lindsay S, Henry TD, White CJ, Edelman ER, Banai S. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372:519-527.
64. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Jolicoeur EM, Schaer GL, Clare R, Chiswell K, White CJ, Fortuin FD, Kereiakes DJ, Zeiher AM, Sherman W, Hunt AS, Povsic TJ. Autologous CD34⁺ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J* 2018;39:2208-2216.
65. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-758.
66. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:284
67. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-1196
68. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-1035
69. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD001-800.
70. Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendon J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1401-1412
71. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126> (28 March 2019).
72. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 017;77:265-284.
73. Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. *Int J Cardiol* 1994;45:8996
74. Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:330-341
75. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS; KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019;83:410-417.
76. Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, Rao C, Wang W, Sun H, Hu S, Zheng Z. Efficacy of long-term beta-blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. *Circulation* 2015;131:2194-2201
77. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE, Toth PP. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:499-510

78. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ; INVEST Study Group. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension treatment strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005;67:398-406.
79. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, SolerSoler J, Weber S, Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-857.
80. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225.
81. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-548.
82. 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
83. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2038-2045
84. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-trime-tazidine-20-mg-tablets-35-mg-modified-release/ml-oral-soluti-on_en.pdf
85. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-2167
86. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250-125
87. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-186
88. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K; Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35:209-215.
89. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P,

- Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanan A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-779
90. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-201
 91. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Juni P, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Serruys PW. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2016;12:1239-1245.
 92. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057
 93. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260
 94. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-2953
 95. Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, Judge HM, Baster K, Sumaya W, Morgan KP, McMellon HC, Richardson JD, Grech ED, Wheeldon NM, Hall IR, Iqbal J, Barmby D, Gunn JP, Storey RF. Study of two dose regimens of ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease (STEEL-PCI). *Circulation* 2018;138:1290-1300.
 96. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-2740
 97. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Brunns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2/TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:919.
 98. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
 99. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K. 2018

- Join European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192-193
100. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
101. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;38:668-67
102. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-239
103. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016;134:1931-1943.
104. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
105. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
106. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
107. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.