

UDK 616.12-073"2019"  
COBISS.SR-ID 16541449

## PROMENA PARADIGME ZA STABILNU KORONARNU BOLEST U HRONIČNI KORONARNI SINDROMI. NOVINE U VODIČU EVROPSKOG UDRUŽENJA KARDIOLOGA IZ 2019. GODINE.

*Dušan Bastać (1), Zorica Mladenović (2), Vojkan Čvorović (3), Zoran Joksimović (4) Snežana Pavlović (5) Biserka Tirmenštajn-Janković (6), Bratimirka Jelenković (7), Brankica Vasić (7), Dragana Adamović (8), Aleksandar Jolić (8), Mila Bastać (1), Anastasija Raščanin (1).*

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (2) KLINIKA ZA KARDIOLOGIJU, VMA, BEOGRAD; (3) POLIKLINIKA BELMEDIC, BEOGRAD; (4) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "JOKSIMOVIĆ", BOR; (5) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA ZA INTERNU MEDICINU "DR PAVLOVIĆ-KARDIOLOGIJA", BEOGRAD; (6) NEFROLOŠKI ODSEK, INTERNISTIČKA SLUŽBA, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR(ZCZ); (7) PEDIJATRIJSKA SLUŽBA, ZCZ ; (8) ODSEK INVAZIVNE KARDIOLOGIJE, INTERNISTIČKA SLUŽBA, ZCZ

**SAŽETAK:** Iako je engleski lekar Heberden opisao anginu pectoris (AP) još pre 2 i po veka, naše razumevanje ovog sindroma, kako uzroka, optimalnog dijagnostičkog pristupa tako i lečenja, nastavlja da se razvija. Novi vodič Evropskog udruženja kardiologa iz 2019 godine donosi pre svega promenu paradigme za stabilnu koronarnu bolest (SKB) u sveobuhvatni termin hronični koronarni sindromi (HKS), koja suštinski znači da hronična koronarna bolest (HKB) ili ishemična bolest srca (IBS) ima kompleksne kliničke scenarije i može imati periode nestabilnosti u bilo kojoj evolucionoj fazi. Rezultati esencijalne COURAGE studije te najnovijih studija: ISHEMIA, ORBITA i metanaliza o HKS kao i ključne poruke Evropskog Vodiča za dijagnostiku i lečenje hroničnih koronarnih sindroma (HKS) bacaju svetlo na problematiku koronarne bolesti, bolesti koja još uvek prednjači u svetskom mortalitetu. Koronarna bolest (KB) ima duge stabilne perode ali zbog akutnih aterotrombotskih događaja, erozije ili rupture aterosklerotskog plaka može preći u neki od akutnih koronarnih sindroma (AKS). Bolest je hronična, najčešće progresivna i zato ozbiljna čak i u asimptomatskim fazama. Dinamična priroda KB ispoljava se u različitim kliničkim prezentacijama, koje kategorizujemo u bilo akutne, bilo hronične koronarne sindrome. Promena paradigme naglašava činjenicu da dinamički procesi akumulacije u aterosklerotske plakove i funkcionalne alteracije koronarne cirkulacije, mogu biti modifikovani promenom životnih navika, farmakološkom terapijom i revaskularizacijom miokarda (RM), koje dovode do stabilizacije ili regresije bolesti ali nažalost ne i do potpunog izlečenja. Od kardinalnog značaja je pažljiva evaluacija anamneze, karakterizacija anginoznih i drugih simptoma i evaluacija rizik faktora i manifestacija predhodnih kardiovaskularnih bolesti (KVB), kao i procena adekvatnosti fizičke aktivnosti i tolerancije napora. U sadašnjem vodiču za HKS je prepoznato 6 vodećih i najčešćih kliničkih sindroma-scenarija : 1. Pacijenti sa suspektom KB i stabilnom anginom pectoris i/ili dispnejom na napor; 2. Pacijenti sa novonastalom srčanom insuficijencijom (SI) ili disfunkcijom leve komore (DLK) i suspektom KB; 3. Asimptomatski i simptomatski bolesnici sa stabilizovanim simptomima koji traju manje od jedne 1 godine posle AKS ili skorašnje revaskularizacije miokarda (KRM); 4. Asimptomatski i simptomatski pacijenti više od 1 godine protekle posle AKS ili RM; 5. Pacijenti sa anginom pectoris i suspektom vazospastičnom ili mikrovaskularnom bolešću; 6. Asimptomatske osobe u kojih je KB otkrivena na skriningu. Svaki od ovih scenarija je klasifikovan kao HKS i posledice su različitih evolucionih faza hronične KB, te imaju različit rizik za buduće neželjene kardiovaskularne (KV) događaje. Pretest verovatnoća (PTP) koronarne bolesti, bazirana na starosti, polu i kvalitetima simptoma, podvrgnuta je reviziji i izmenjena u odnosu na predhodni vodič iz 2013. godine. Uveden je i novi termin: Klinička verovatnoća KB (KPKB) koji uključuje kako PTP tako i razne rizik faktore aterosklerotske KB i služi da isključi ili potvrdi sumnju na KB. Opšti metodološki pristup za inicijalnu dijagnozu za pacijente sa AP i suspektom opstruktivnom KB uključuje 6 koraka. KORAK 1-Procena simptoma i znakova za identifikaciju pacijenata sa mogućom nestabilnom AP i drugim formama AKS; KORAK 2 je procena opšteg stanja i kvaliteta života koji odlučuju o planiranju lečenja; KORAK 3 uključuje osnovne dijagnostičke procedure i procenu funkcije leve komore (LK) srca; KORAK 4 čini određivanje Pre-test i Kliničke verovatnoće opstruktivne KB; KORAK 5 je izbor dijagnostičkog testa fizičkim ili farmakološkim opterećenjem putem EKG i vizuelizacionih (slikovnih, imidžing) metoda uključujući MSCT (MDCT) koronarnu angiografiju (CTKA, CTA) za ustanovljavanje

diagnoze KB. Na kraju, KORAK 6 je procena rizika od neželjenih KV događaja, posebno mortaliteta i na bazi toga donošenje definitivne terapijske odluka uz invazivnu koronarografiju (ICA) i eventualnu RM. Ako opstruktivna KB ne može biti isključena kliničkom evaluacijom, radi se bilo neinvazivni funkcionalni imidžing test bilo anatomski imidžing putem CTKA kao inicijalni test za isključenje ili potvrdu dijagnoze KB. Za odluku o RM treba razmotriti i anatomsku i funkcionalnu procenu, izuzev kod teških koronarnih stenoza >90%. Visok rizik neželjenih KV događaja identifikuje pacijente koji bi imali veliku prognostičku korist od RM, čak i ako su asptomatski. Uloga revaskularizacije miokarda (RM) je stavljena u kontekst novijih dokaza koji se odnose na prognostičku ulogu perkutanih koronarnih intervencija (PCI) ili koronarnog arterijskog premoščavanja graftom (CABG) u ovoj niskorizičnoj populaciji. RM je rezervisana za pacijente gde postoje jaki dokazi da bi se njom poboljšala prognoza na bazi dokaza regionalne ishemije perfuzionim imidžingom. Pacijenti sa visokim rizikom -mortalitetom od 3% godišnje i više podvrgavaju se frakcionoj rezervi koronarnog protoka (FFR) ili koronarnoj rezervi protoka (CFR) zbog RM čak i ako nemaju simptome. Primena zdravog načina života smanjuje rizik od naknadnih neželjenih KV događaja i spada u adekvatnu terapiju sekundarne prevencije. Neophodna je redovna vakcinacija protiv gripa kod svih sa HKS. Optimalnoj medikalnoj terapiji (OMT): nefarmakološkoj i farmakološkoj terapiji HKS poklanja se ogromna pažnja kao glavnoj vrsti lečenja HKS, a ne RM. Istaknuta je savremena uloga anti-ishemijskih (antianginalnih lekova): Prve linije- betablokatori (BB) i antagonisti kalcijuma (CCB) uz sublingvalni nitroglicerina, i Druge linije- dugodelujući nitrati (LAN), uz novije opcije: ivabradin, nikorandil, trimetazidine, ranolazine, alopuronol i drugo. Lekovi koji poboljšavaju prognozu HKS jesu statini i acetilsalicilna kiselina (ASA) i drugi antitrombotični lekovi i od skora male doze rivaroksabana a dodatno inhibitori angiotensin konvertaze (ACEI) i ponovo BB u specifičnim indikacijama. Anti-ishemijski tretman mora se prilagoditi pojedinačnom pacijentu na osnovu komorbiditeta, druge konkomitantne terapije, očekivane tolerancije i pridržavanja i sklonosti pacijenta. Izbor anti-ishemijskih lekova za lečenje HKS-a treba da bude prilagođen srčanom ritmu, krvnom pritisku i funkciji srca. BB i ACEI se preporučuju pacijentima sa DLK ili SI sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (HFrEF). Antitrombotska terapija je ključni deo sekundarne prevencije kod pacijenata sa HKS-om. Pacijente sa prethodnim infarkt miokarda, koji su pod visokim rizikom od ishemijskih događaja i niskim rizikom od smrtnog krvarenja, trebalo bi razmotriti dugoročnu dvostruku antiagregacionu terapiju aspirinom i bilo inhibitorom P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptora ili rivaroksabanom sa vrlo malim dozama, osim ako nemaju indikacija za oralnu antikoagulaciju kao što je atrijalna fibrilacija (AF). Inhibitori protonske pumpe preporučuju se kod pacijenata koji primaju i samo aspirin ili kombinaciju antitrombotske terapije koji su pod rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. Statini se preporučuju svim pacijentima sa HKS-om bez obzira na nivo LDL. ACEI (ili blokatori receptora angiotenzina- ARB) preporučuju se u prisustvu SI, dijabetesa i hipertenzije i treba ih razmotriti kod pacijenata sa visokim rizikom za neželjene događaje.

**KLJUČNE REČI:** Hronični koronarni sindromi, stabilna angina pectoris, koronarna arterijska bolest, ishemijska bolest srca, EKG test fizičkim opterećenjem, stres ehokardiografski farmakološki testovi, MSCT-skenerska koronarografija, invazivna koronarografija, farmakoterapija, antiishemijski lekovi, antitrombotični lekovi, statini, perkutana revaskularizacija miokarda, perkutane koronarne intervencije, hirurška revaskularizacija miokarda.

**Ključne reči:** angina pectoris/stabilna, Angina Pectoris/Nestabilna, Mikrovaskularna angina, angina pectoris sa normalnim koronarnim arteriogramom (INOCA), ishemijska bolest srca, koronarna bolest, Akutni koronarni sindrom, Infarkt miokarda, Ishemija miokarda/dijagnoza/prevenција i kontrola/farmakoterapija, Revaskularizacija miokarda/perkutana koronarna intervencija/CABG

### UVOD I ZNAČAJ PROBLEMA

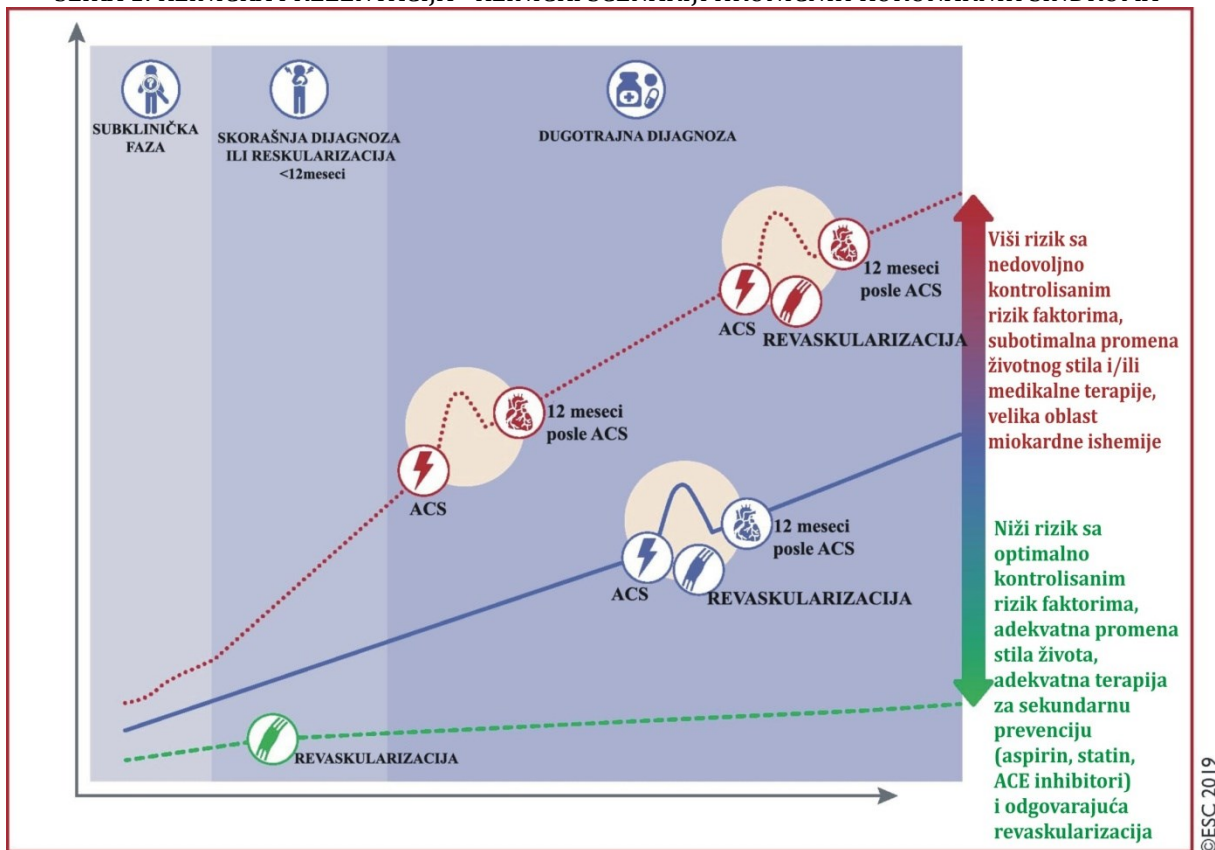
Novi vodič Evropskog udruženja kardiologa (ESC) iz 2019 godine za dijagnozu, terapiju i zbrinjavanje hroničnih koronarnih sindroma [1] se fokusira na novi sveobuhvatni termin Hronični koronarni sindromi (HKS) za sve oblike hronične koronarne bolesti (HKB) izuzev akutnih koronarnih sindroma [2,3], pre nego samo na stabilnu koronarnu arterijsku bolest (SKB), kao predhodni ESC vodič iz 2013 [4]. Novi vodič ESC 2019. donosi pre svega promenu

paradigme za stabilnu koronarnu bolest u sveobuhvatni termin hronični koronarni sindromi (HKS), koja suštinski znači da HKB ima kompleksne kliničke scenarije i može imati periode nestabilnosti u bilo kojoj evolucionoj fazi. Suštinski klinička prezentacija koronarne bolesti se kategorizuje ili na akutne koronarne sindrome (ACS, AKS) [2,3,5] ili hronične koronarne sindrome (HKS) [1]. Koronarna bolest (KB) je dinamički patološki proces pojave i rasteženja aterosklerotskih plakova u epikardnim

koronarnim arterijama, ali i u njihove manjim intramiokardnim granama [6,7,8,9] (mikrovaskularna bolest) sa ili bez koronarnog vazospazma [10-13], bez obzira da li su funkcionalno fiksno opstruktivne (stenotične) ili neopstruktivne [14,15]. Ovaj dinamički proces dovodi do funkcionalne alteracije koronarnog krvotoka odnosno ishemije miokarda. Išemija miokarda može da se redukuje, stabilizuje ili da se postigne stagnacija ili regresija aterosklerotičnih plakova putem terapijskih intervencija: optimalnom neinvazivnom medikalnom tj. (medicinskom terapijom-OMT)

koja se sastoji od promene životnih navika, redukcije faktora rizika i optimalne farmakoterapije (OFT) te optimalnim invazivnim intervencijama - perkutanom ili hirurškom revaskularizacijom miokarda (RM). [16-21]. HKB ima duge stabilne periode, ali takođe može da postane nestabilna u nekom period zbog akutnih aterotrombotičnih događaja -rupture ili erozije aterosklerotskog plaka. Ipak bolest je hronična, najčešće progresivna i zato ozbiljna, čak i u klinički asimptomatskim periodima [1] (slika 1).

SLIKA 1: KLINIČKA PREZENTACIJA - KLINIČKI SCENARIJI HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA



Preuzeto i prevedeno sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Dinamička priroda procesa KB ima za rezultat različite kliničke prezentacije ili kliničke scenarije, akutne koronarne sindrome (AKS) [2,3,5] ili hronične koronarne sindrome (HKS) [1].

#### **KLINIČKA PREZENTACIJA - KLINIČKI SCENARIJI HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA(HKS).**

Klinička prezentacija HKS se sastoji iz 6 vodećih i najčešćih kliničkih scenarija [1]:

1. Pacijenti sa suspektnom KB i stabilnom anginom pectoris (AP) i/ili dispnejom na napor.

2. Pacijenti sa novonastalom srčanom insuficijencijom (SI) ili disfunkcijom leve komore (DLK) i suspektnom KB.

3. Asimptomatski i simptomatski pacijenti sa stabilizovanim simptomima do 1 godine protekle posle AKS ili revaskularizacije miokarda (RM).

4. Asimptomatski i simptomatski pacijenti više od 1 godine protekle posle AKS ili RM.

5. Pacijenti sa AP i suspektnom vazospastičkom ili mikrovaskularnom bolešću.

6. Asimptomatske osobe u kojih je KB otkrivena na skriningu.

Svaki od ovih scenarija je klasifikovan kao HKS i posledice su različitih evolucionih faza KB te imaju različit rizik za buduće neželjene KV događaje (smrt ili infarkt miokarda etc) a taj rizik se može menjati tokom vremena [1].

#### **NOVI KONCEPTI I PREPORUKE ZA HKS**

Novi koncepti i preporuke za HKS i revidirani koncepti i preporuke iz predhodnog ESC vodiča 2013. godine [4], u ovom 2019 ESC vodiču [1], na bazi savremenih raspoloživih dokaza iz velikog broja randomizovanih studija, registara i konsenzusa eksperata (citiran ogroman broj naučnih radova: 529 refrenci) imaju holistički pristup, daju dosta jasne smernice za dijagnostiku i terapiju HKB i sistematično obrađuju sve kliničke prezentacije HKB na jasan i klinički parktično primenjiv način. Ovaj ESC Vodič i njegove preporuke treba da olakšaju kliničko odlučivanje lekarima u svakodnevnoj praksi [1].

#### **NOVE GLAVNE PREPORUKE KLASE I (Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da su određeni tretman ili procedura delotvorni, korisni i efektni):**

1. Neinvazivni funkcionalni vizuelizacioni (imidžing) dijagnostički testovi za detekciju ishemijske miokarda ili koronarna MSCT angiografija (CTKA) treba da bude inicijalni test za dijagnozu KB u simptomatskih pacijenata kod kojih opstruktivna koronarna bolest ne može da se isključi samo kliničkim prosuđivanjem.
2. Preporučuje se da selekcija optimalnog testa za dijagnozu KB bude bazirana na Kliničkoj verovatnoći KB i ostalim karakteristikama pacijenta koje utiču na izvođenje testa, lokalnoj dostupnosti i ekspertizi.
3. Neinvazivni funkcionalni vizuelizacioni test za ishemijsku miokarda je preporučen ako koronarna MSCT angiografija pokaže KB neizvesnog funkcionalnog značaja ili je nedijagnostička, inkonkluzivna.
4. Invazivna koronarografija (ICA) se preporučuje kao alternativni test za dijagnozu koronarne bolesti (KB) u bolesnika sa visokom kliničkom verovatnoćom i teškim simptomima, refrakternim na medikalnu terapiju (nefarmakološku i farmakološku) ili tipičnu anginu na malom fizičkom opterećenju i kad klinička evaluacija upućuje na visok rizik od neželjenih KV događaja. Invazivna funkcionalna procena (FFR, iwFR) mora biti dostupna i korišćena za evaluaciju stenoze pre koronarne revaskularizacije, osim u slučaju vrlo visokog

stepena koronarne stenoze  $\geq 90\%$  dijametra stenoze.

5. U bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) sa skorom  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  za muški pol i  $\geq 3$  za ženski pol, prednost se daje Ne-vitamin K antagonistima (NOAK, DOAK) ako nema kontraindikacija.

6. Posle perkutane koronarne revaskularizacije (post PCI) kod bolesnika sa AF, NOAK lekovi: Apiksaban 2 x 5 mg, Dabigatran 2 x150 mg, Edoksaban 60 mg i Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno imaju prednost nad vitamin K antagonistima (VKA) u kombinaciji sa antitrombotičnom terapijom (mono ili dvostrukom-DAPT kod visokog hemoragijskog rizika).

7. Blokatori protonske pumpe su preporučeni u bolesnika sa visokim rizikom od gastrointestinalnih krvarenja, prema HAS-BLED skorom, u terapijskim podgrupama: bolesnika sa monoterapijom aspirinom, dvostrukom antitrombotičnom terapijom (DAPT) ili monoterapijom oralnim antikoagulantima (OAK).

8. Ako se ne postigne ciljna vrednost LDL holesterola u serumu sa maksimalnom dozom statina, preporučuje se kombinovanje sa ezetimibom, a kod VRLO VISOKOG RIZIKA I nepostizanja ciljnih nivoa LDL, dodaje se treći lek PCSK9-inhibitor (Protein konvertaza subtilizin/kexin tipa 9) parenteralno.

9. Inhibitori natrijum-glikoza-2-kotransportera (SGLT2-I): empagliflozin, kanagliflozin ili dapagliflozin su preporučeni kod pacijenata sa dijabetes melitusom (DM) i HKS i kardiovaskularnom bolešću.

10. Agonisti receptora glukagonu-sličnom peptidu-1 (GLP-1) liraglutid ili semaglutid se preporučuju kod pacijenata sa DM i HKS i kardiovaskularnom bolešću.

#### **NOVE i/ili IZMENJENE GLAVNE PREPORUKE KLASE IIa (Postoje protivrečni dokazi i/ili različiti stavovi o korisnosti/efikasnosti određenog tretmana ili procedure, ali najveći broj dokaza govori u prilog korisnosti/efikasnosti)**

1. Invazivna koronarografija (ICA) sa dostupnošću invazivne funkcionalne evaluacije treba da se razmotri za potvrđivanje dijagnoze KB kod pacijenata sa neizvesnom ili inkonkluzivnom dijagnozom na neinvazivnim testovima.

2. Koronarna MSCT angiografija (CTKA) treba se razmotriti kao alternativa invazivnoj koronarografiji (ICA) ako su drugi neinvazivni testovi dvosmisleni ili nedijagnostički.

3. Dodavanje drugog antitrombotičnog leka aspirinu za dugotrajnu sekundarnu prevenciju treba razmotriti u bolesnika sa **visokim ishemijskim rizikom** i bez visokog rizika od krvarenja.

4. Dugotrajna oralna antikoagulantna terapija (OAK) treba da se razmotri kod AF i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1 za muški pol i 2 za ženski pol, prednost se daje Ne-vitamin K antagonistima (NOAK), ako nema kontraindikacija

5. Kod bolesnika sa AF i NOAK-om, gde prevladava hemoragijski rizik nad rizikom tromboze stenta ili ishemijskog moždanog udara treba dati nižu dozu NOAK-a (Rivaroksaban 15 mg jednom dnevno ili Dabigatran 2 x 110 mg u kombinaciji sa mono ili dvostrukom antitrombotičnom terapijom (DAPT).

6. Kod post-PCI pacijenata sa AF ili drugim indikacijama za OAK, trostruka terapija sa aspirinom, klopidogrelom i OAK najmanje mesec dana ili duže treba se razmotriti kada rizik tromboze stenta prevladava hemoragijski rizik, sa ukupnim trajanjem do 6 meseci, što se odlučuje prema proceni oba rizika i **jasno se iskazuje na otpustu iz bolnice!**

7. Inhibitori angiotenzin konvertaze (ACEI) treba da se razmotre u HKS pacijenata sa vrlo visokim rizikom od neželjenih KV događaja.

8. Ranolazin, nikorandil, ivabradin i trimetazidin prelaze u IIa (iz IIb klasa-korisnost / efikasnost je mnogo manje zasnovana na dokazima / stavovima).

**KLASA III (Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da su određeni tretman ili procedura nekorisni / neefikasni i u izvesnim slučajevima mogu biti štetni i zato su kontraindikovani)**

1. Koronarna MSCT angiografija se ne preporučuje kada postoje ekstenzivne koronarne kalcifikacije, iregularna srčana frekvenca, značajna gojaznost, nesposobnost pacijenta da zadrži dah dovoljno dugo i bilo koje drugi faktori koji bi uticali da se ne dobije kvalitetna slika.

2. Promene u ST segmentu EKG za vreme PSVT ne treba koristiti kao dokaz KB.

3. Ambulatorni EKG monitoring (Holter EKG) ne bi trebalo rutinski koristiti u ispitivanju pacijenata sa suspektnim HKS.

4. Koronarni kalcijumski skor putem MSCT nije preporučen za identifikaciju osoba sa opstruktivnom KB.

5. EKG test fizičkim opterećenjem (ergometrijski EKG stres test na pokretnoj traci ili biciklu) u pacijenata sa  $\geq 0,1$ mV (1mm) depresijom ST

segmenta na EKG u miru, ili kod lečenja digitalisom, ne preporučuje se za dijagnostičke svrhe kod HKS.

6. Invazivna koronarografija (ICA) nije preporučena kao jedina metoda za stratifikaciju rizika kod HKS.

7. Nitrati nisu preporučeni za lečenje HKS kod pacijenata sa hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom ili u istovremenoj terapiji sa inhibitorima fosfodiesteraze (Sildenafil i ostali).

8. Korišćenje tikagrelora ili prasugrela nije preporučeno kao deo trojne antitrombotičke terapije sa acetyl-salicilnom kiselinom (ASA) i oralnom antikoagulantnom terapijom (OAK).

9. Koronarna MSCT angiografija nije preporučena kao rutinski test za praćenje pacijenata sa utvrđenom dijagnozom hroničnog koronarnog sindroma (HKS).

10. Kolor Dopler Karotidna ehosonografija sa određivanjem debljine intimomedijalnog sloja (IMT) nije preporučena za stratifikaciju rizika HKS.

11. U niskorizičnih asimptomatskih odraslih ne-dijabetičara, koronarna MSCT angiografija ili funkcionalni vizuelizacioni (imidžing) testovi za detekciju ishemijske nisu indikovani za dalju dijagnostičku procenu.

12. Rutinsko određivanje cirkulišućih srčanih biomarkera nije preporučeno za stratifikaciju KV kod pacijenata sa HKS.

13. Kombinacija lekova iz grupa ACEI i ARB nije preporučena kod HKS i arterijske hipertenzije (HTA) ili disfunkcije leve komore (DLK) i srčane insuficijencije (SI).

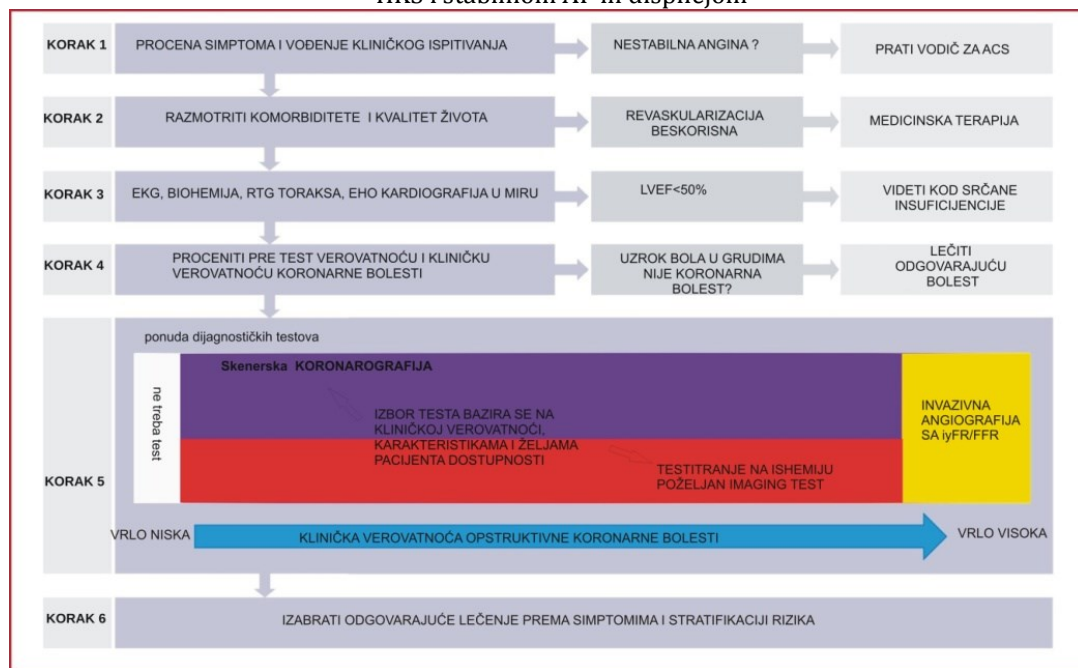
14. Kod teške bolesti srčanih valvula, testove opterećenja (stress) ne treba koristiti rutinski za detekciju KB, zbog niskog dijagnostičkog benefita i potencijalne opasnosti od komplikacija.

15. Supstitucionna terapija polnim hormonima nije preporučena za redukciju rizika kod postmenopausalnih žena.

16. Transmiokardna revaskularizacija nije preporučena za pacijente sa teškom AP refrakternom na optimalno medikalno lečenje (OMT) i strategije revaskularizacije miokarda (RM).

**SCENARIO 1: PACIJENTI SA SUSPEKTNOM Koronarnom bolesti (HKS) I STABILNOM ANGINOM PEKTORIS i/ ili DISPNEJOM NA NAPOR.**

**Postupak (algoritam) u 6 koraka u pristupu inicijalnom zbrinjavanju pacijenata sa suspektnim HKS i stabilnom AP ili dispnejom na napor je dat na SLICI 2.**

**SLIKA 2. Postupak (algoritam) u 6 koraka u pristupu inicijalnom zbrinjavanju pacijenata sa suspektnim HKS i stabilnom AP ili dispnejom**


Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Umesto ranijih 3 koraka po ESC vodiču iz 2013 [4, 22], sada je uveden postupak ili algoritam u 6 KORAKA [1] u pristupu inicijalnom zbrinjavanju pacijenata sa suspektnim HKS:

**KORAK 1: Procena simptoma (TABELA 1) koristi tradicionalnu kliničku klasifikaciju suspektnih anginoznih simptoma:** tegoba u grudima-nelagodnost (stezanje, pečenje, žarenje,

teskoba, osećaj pritiska, težine ili nejasan bol) pri naporu obično kraći od 10 minuta, (bol koji traje sekundama najčešće nije anginozni) i izvođenje kliničkih ispitivanja, identifikovanje bolesnika sa nestabilnom AP i ostalih formi AKS. AP može paradoksalno da se smanji sa daljim naporom (walk-through angina) ili pri sledećem naporu (warm-up angina) [23].

**TABELA 1: tradicionalna klinička klasifikacija suspektnih anginalnih simptoma,**

TABELA 1	Tradicionalna klinička klasifikacija bola u grudima
<b>Tipična angina pectoris (definitivna Dg)</b>	<b>BOL TREBA DA IMA SVE TRI SLEDEĆE KARAKTERISTIKE:</b> 1.Substernalnu tegobu ili nelagodnost karakterističnog kvaliteta: Stezanje, pritisak, teskoba, težina ili pečenje i trajanja nekoliko minuta do maksimalno 20min 2.Provociran naporom ili emotivnim stresom 3.Prestaje u odmoru ili /i na nitrat unutar nekoliko minuta
<b>Atipična angina (verovatna Dg)</b>	Treba da ima dve od tri karakteristike
<b>Neanginozni bol</b>	Bez ovih karakteristika ili ima samo jednu karakteristiku

Ne treba naglašavati koliko je važno brzo isključiti druga hitna akutna kardiološka stanja: akutni koronarni sindrom (AKS) -nestabilna angina pectoris- identičan bol kao u AP ali traje>20 minuta. Uvek treba misliti na

disektnu aneurizmu aorte tj Akutne aortne sindrome (AAS), plućne embolije, perikarditis i miokarditis. U diferencijalnoj dijagnozi razmotriti nekardijalne bolesti koje mogu da liče na anginozni bol. Najčešće bolesti koje mogu da



imitiraju anginu pektoris: gastroezofagealne bolesti (40%), sindromi vezani za zid toraksa (Costochondritis i Titze-ov sindrom), neke plućne bolesti, pneumotoraks, pleuritis i herpes zoster intercostalis.

**KORAK 2- Razmatranje opšteg stanja i kondicije pacijenta, procena kvaliteta života i prisustva komorbiditeta** koji potencijalno utiču na terapijsku odluku. Ako je izvođenje testova opterećenja i koronarna revaskularizacija malo verovatna zbog opšteg stanja, uvesti odmah OMT posebno antianginalnu farmakološku terapiju.

### KORAK 3. Osnovno kliničko dopunsko ispitivanje.

Uključuje osnovno ispitivanje: elektrokardiogram (EKG), u selektovanih pacijenata ambulatorni EKG Holter monitoring, biohemijske analize, radiografiju toraksa u selekcioniranih pacijenata. EKG je ključalan za dijagnozu ishemije miokarda, tipično revrezibilna horizontalna depresija ST segmenta u dva ili više susednih EKG odvoda u toku ili neposredno posle anginoznog napada. Manje je specifična nishodna depresija ST segmenta a sporo ushodna je najmanje specifičnosti za dijagnozu ishemije, dok je brzo-ushodna depresija ST segmenta normalna varijanta pri tahikardiji [24]; Često se na Holteru EKG otkriva asimptomatska ishemija miokarda u vidu horizontalne depresije ST segmenta pri naporu [24, 25, 26]; EKG takođe može da ukaže na

indirektne znakove KB: patološki Q zubac [27]; blok leve grane Hissovog snopa (BLG) ili atrioventrikularne (AV) blokove, ekstrasistole [27]; Kod epizode atrijalne fibrilacije (AF) sa asimptomatskom ishemijom miokarda: ST-depresijom [28, 29, 30]. Nasuprot AF, ST depresija za vreme paroksizmalne supraventrikularne tahikardije (PSVT) nije prediktivna za ishemiju. Obavezna je ehokardiografska procena funkcije leve komore srca (LK) prvenstveno ejsione frakcije leve komore (EF). Kada je EF<50% pacijent se direktno šalje na invazivnu koronarografiju (ICA). Transtoraksna ehokardiografija (TTE) kao pojedinačna najinformativnija dijagnostička metoda u kardiologiji ima ključnu ulogu u isključenju alternativnih uzroka nelagodnosti u grudima [30] i za stratifikaciju rizika. U slučaju suboptimalne eho slike (<10% slučajeva) pribegava se transezofagealnoj ehokardiografiji (TEE) i kardiomagnetnoj rezonanci (CMR) [31].

### KORAK 4 Procena pre-test verovatnoće i kliničke verovatnoće KB

Evropski Vodič 2019 daje povećan i obnovljen značaj određivanju pre-test verovatnoće (PTP) opstruktivne koronarne bolesti, ali klasična PTP, autora Diamond-a i Forrester-a bazirana na starosti, polu i prirodni simptoma [31] podvrgnuta je promenama na osnovu novih dokaza [32]. Srednja PTP iznosi 15% do 85%. Korišćenjem nove tabele (TABELA 2) smanjuje se procenjanje incidence koronarne bolesti. [1, 31, 32].

**TABELA 2. NOVA REVIDIRANA PRETEST VEROVATNOĆA**

Foldyna B, Udelson JE, Karady J, et al. insights from the PROMISE trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018; 20:574- 581.

SIMPTOMI	TIPIČNI		ATIPIČNI		NEANGINOZNI		DISPNEJA	
	MUŠKARCI	ŽENE	MUŠKARCI	ŽENE	MUŠKARCI	ŽENE	MUŠKARCI	ŽENE
STAROST								
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%

Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Uvodi se novi termin Klinička verovatnoća opstruktivne koronarne bolesti (KPKB) koji koristi različite rizik faktore KB kao modifikatore PTP verovatnoće.

#### Smanjenje verovatnoće za opstruktivnu KB:

A) normalan EKG test fizičkim opterećenjem

B) normalan kalcijumski skor koronarnih arterija (Agatston=0) [1, 33].

#### Faktori koji povećavaju KPKB:

A) dislipidemija, DM, HTA, pušenje, porodična anamneza za KB i naprasna smrt.

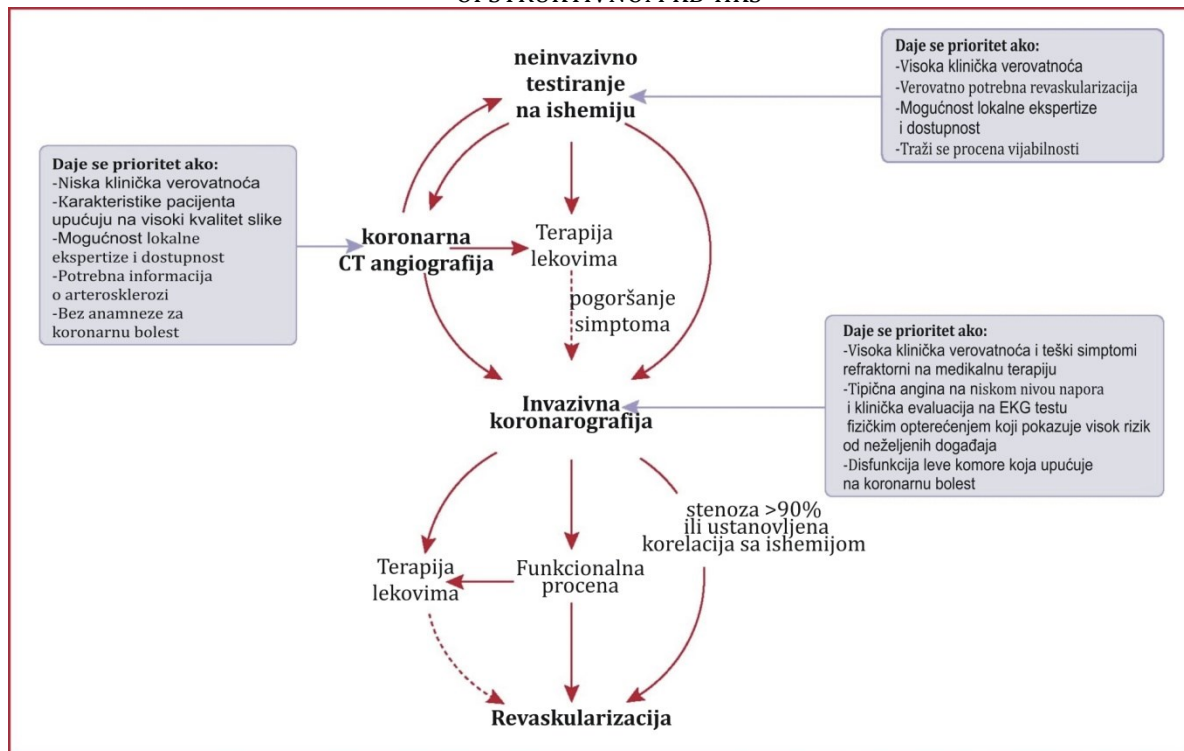
B) Promene u EKG u miru: Q zubac i promene u ST segmentu i T talasu.

- C) Disfunkcija leve komore (DLK) koja upućuje na KB  
 D) Abnormalan EKG test fizičkim opterećenjem (EKG TFO)  
 E) povećan kalcijumski skor putem CTKA  
 Selekcija inicijalnog neinvazivnog dijagnostičkog testa (funkcionalnog ili anatomskog imidžinga) je bazirana na PTP odnosno KPKB

### KORAK 5. Izbor optimalnog dijagnostičkog testa za postavljanje dijagnoze KB

Selekcija optimalnog dijagnostičkog testa za postavljanje dijagnoze KB, bazirana je na profilu pacijenta, lokalnoj dostupnosti i ekspertizi. [1, 36-42] prikazana je na **SLICI 3**.

**SLIKA 3.** GLAVNI DIJAGNOSTIČKE PUTANJE U SIMPTOMATSKIH PACIJENATA SA SUSPEKTNOM OPSTRUKTIVNOM KB-HKS



Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Kod pacijenata kod kojih je revaskularizacija "uzaludna" zbog komorbiditeta i ukupnog kvaliteta života (KORAK 2), dijagnoza KB može se postaviti klinički a potrebna je samo OMT optimalna medikalna terapija (medicinska: promena stila života, redukcija rizik faktora I farmakološka). Ako je dijagnoza KB neizvesna, postavljanje dijagnoze pomoću neinvazivnih funkcionalnih testova snimanja ishemije miokarda pre lečenja je razumna opcija; s druge strane kod pacijenta sa velikom kliničkom verovatnoćom KB, kada simptomi nisu reagovali na medicinsku terapiju ili je prisutna teška tipična AP pri niskom stepenu opterećenja i/ili početna klinička procena (uključujući ehokardiogram i kod odabranih pacijenata EKG test fizičkim opterećenjem -TFO ili Ergometrijski EKG test) ukazuje na visok rizik neželjenih događaja, preći direktno na invazivnu koronarografiju (ICA) bez daljeg dijagnostičkog

testiranje. Pod takvim okolnostima, indikacija za RM treba da se zasniva na odgovarajućoj invazivnoj potvrdi hemodinamičkog značaja stenoze: FFR, ivFR, CFR [43,44]. Postojeće smernice preporučuju upotrebu bilo neinvazivnih funkcionalnih vizuelizacionih snimanje ishemije ili anatomskog imidžinga pomoću CTKA kao početni test za dijagnozu KB. **Funkcionalni neinvazivni testovi ishemije** za dijagnozu opstruktivne KB dizajnirani su za otkrivanje ishemije miokarda putem EKG promena, nepravilnosti pokreta zida pomoću CMR-a stresa ili stresne ehokardiografije (SEHO), ili hipoperfuzija do aperfuzija scintigrafijom miokarda (SPECT), pozitronsko-emisionom tomografija (PET), kontrastnom miokardnom ehokardiografijom ili kontrastnom CMR. Ishemija se može izazvati fizičkim opterećenjem (ergometrijski) ili farmakološkim stresorima, bilo putem povećanog rada



miokarda i potrebe za kiseonikom, ili heterogenošću u perfuziji miokarda vazodilatacijom. **Neinvazivni funkcionalni testovi imaju visoku tačnost za otkrivanje koronarne stenoza koja ograničava protok u poređenju sa invazivnim funkcionalnim ispitivanjem frakcionom rezervom koronarnog protoka (FFR) [1, 45].** Međutim, nesigifikantne koronarne stenozе i aterosklerotski plakovi koji nisu povezani sa ishemiјom ostaju **neotkrivene funkcionalnim testiranjem** i u prisustvu negativnog funkcionalnog testa, pacijenti bi trebalo da dobiju modifikaciju faktora rizika na osnovu ESC preporuka za KV prevenciju uz periodično retestiranje [1, 6].

#### **Anatomska neinvazivna procena**

Anatomska neinvazivna procena vizuelizacijom koronarnih arterija, prikazivanjem i lumena i zida koronarnih arterija može se izvesti pomoću intravenskog kontrastnog sredstva koronarnom MSCT angiografijom (KCTA, najbolje sa 128 ili 256 slajsova /sekundi), koji pruža visoku tačnost za otkrivanje opstruktivnih koronarnih stenozа, kao i invazivna koronarografija (ICA) [1,45] jer se oba snimanja zasnivaju se na anatomiji. **Međutim, stenozе koje iznose od 50% do 90% vizuelnim pregledom nisu nužno funkcionalno značajne, tj. one ne izazivaju uvek ishemiјu miokarda.** [45,46]. Stoga se neinvazivno ili invazivno funkcionalno ispitivanje preporučuje za dalje **procenu angiografske stenozе** otkrivene koronarnom CTA ili ICA-om, osim ako je stenozа visokog stepena (> 90% prečnika) otkrivena putem ICA. Prisustvo ili odsustvo neopstruktivne koronarne aterosklerozе na koronarnoj CTA pruža prognostičke informacije i može se koristiti u svrhu preventivne terapiјe. [47].

#### **Uloga EKG testa fizičkim opterećenjem (TFO) ili EKG Ergometrijski stres test (ERGO)**

EKG Ergometrijski stres test ima lošiju dijagnostičku performansu u poređenju sa dijagnostičkim vizuelizacionim testovima i ima ograničenu moć da isključi opstruktivna KB [1,45]. Zbog toga ove smernice preporučuju upotrebu dijagnostičkih slikovnih testova umesto TFO EKG-om kao početni test za dijagnozu opstruktivne KB. EKG TFO može se smatrati alternativom za dijagnozu opstruktivni KB, ako nisu dostupni vizuelizacioni (slikovni testovi), **imajući na umu rizik od lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata testa.** [45,48,49]. EKG TFO nema dijagnostičku vrednost kod pacijenata sa EKG nenormalnostima u miru (rest) koje sprečavaju interpretaciju promena ST-segmenta.

#### **Uticaj kliničke verovatnoće na izbor dijagnostičkog testa**

Svaki neinvazivni dijagnostički test ima određeni opseg kliničke verovatnoće za opstruktivnu KB, gde je korisnost njegove primene maksimalna. Koeficijenti verovatnoće testova predstavljaju korisne parametre njihove sposobnosti da pravilno klasifikuju pacijente i kojima se olakšava **izbor najkorisnijeg testa** kod bilo kog pacijenta. [1, 45]. S obzirom na kliničku verovatnoću opstruktivne KB (KPKB) i koeficijenta verovatnoće određenog testa, može se proceniti POST-TEST verovatnoća za opstruktivnu KB nakon obavljanja takvog testa. Koristeći ovaj pristup, može se proceniti optimalni opseg kliničke verovatnoće za svaki test, gde mogu **reklasifikovati pacijente iz srednje (15—85%) u bilo koju: nisku (<15%) ili visoku verovatnoću KB >85% posle testa** [45]. Koronarnoj CTA se daje prednost kod pacijenata sa nižim opsegom kliničke verovatnoće KB (ranije brojčano PTP 15-65%), bez prethodne dijagnoze KB i važnih uslova povezanih sa velikom verovatnoćom za dobar kvalitet slike. CTKA otkriva **subkliničku koronarnu aterosklerozu**, ali takođe može da isključi i anatomske i funkcionalno značajnu KB. Neinvazivni funkcionalni testovi za ishemiјu imaju prednost jer direktno prikazuju oblast ishemiјe miokarda putem provokacije ishemiјe [1,45]. **Pre revaskularizacije, funkcionalna procena ishemiјe (neinvazivnom ili invazivnom metodom) je potrebna kod većine pacijenata.** Pored dijagnostičke tačnosti i kliničke verovatnoće, izbor neinvazivnog testa zavisi od drugih karakteristika pacijenta, lokalne edukacije ordinirajućeg kardiologa za ekspertizu evaluacije ishemiјe putem stress imidžinga i lokalne dostupnosti testova, odnosno potebe za slanjem u više ustanove. Neki dijagnostički testovi mogu kod izvesnih pacijenata imati prednost i biti najbolji izbor. Na primer, tahiaritmija i prisutnost ekstenzivne koronarne kalcifikacije su povezana sa povećanom verovatnoćom ne-dijagnostičkog kvaliteta slike koronarne CTA i ne preporučuje se kod takvih bolesnika. [50,51]. Stresna ehokardiografija ili SPECT perfuzijsko snimanje miokarda mogu se kombinovati sa dinamičkim TFO i može biti poželjno ako su dodatne informacije dostupne tokom testa TFO EKG. TFO EKG TEST se ne može koristiti u dijagnostičke svrhe kod prisustvo EKG abnormalnosti koje sprečavaju procenu ishemiјe. Rizici u vezi sa različitim dijagnostičkim testovima moraju se odmeriti ZA I PROTIV korisnosti za **određenog pacijenta.** [52]. Slično tome, kontraindikacije za

farmakološke stresore i kontrastna sredstva (kontrastna sredstva na bazi joda i gadolinijuma, helati) treba uzeti u obzir. Kada se testiranje koristi na odgovarajući način, klinička korist od tačne dijagnoze i terapije premašuje projektovane rizike samog testiranja [52].

#### Invazivno kardiološko ispitivanje

U striktno dijagnostičke svrhe ICA je potrebna samo kod pacijenata za koje se sumnja da imaju opstruktivnu KB u slučaju neubedljivog, dvosmislenog ili inkonkluzivnog neinvazivnog ispitivanja ili, izuzetno, kod pacijenata iz određenih javnih zanimanja od posebnog značaja (vozači, piloti, radnici na mašinama, policajci i slično), zbog bezbednosnih i regulatornih pitanja. [53]. Međutim, ICA može biti neophodna i **kada neinvazivna procena sugeriše vrlo visok rizik neželjenih događaja radi određivanja opcija za revaskularizaciju.** [53]. Kod pacijenta sa velikom kliničkom verovatnoćom za KB i simptomi ne reaguje na medicinsku terapiju ili sa tipičnom anginom na niskom nivou napora, a početna klinička procena ukazuje na visok rizik od događaja, rana ICA bez prethodne neinvazivne stratifikacije rizika može biti razumno rešenje da bi se identifikovale lezije koje mogu biti pogodne za revaskularizaciju miokarda (**SLIKA 3**). Invazivna funkcionalna procena bi trebalo da dopuni ICA, posebno kod pacijenata sa koronarnim stenozama od 50 do

90% ili višesudovne (multivesel) bolesti, **s obzirom na česte neusklađenosti stepena angiografske i hemodinamske ozbiljnosti koronarnih stenozama.** [53-58]. ICA ne bi trebalo da se izvodi kod pacijenata sa anginom koji odbijaju invazivne procedure i izbegavaju revaskularizaciju, koji nisu kandidati za perkutane koronarne intervencije (PCI) ili baj-pass premoščavanje koronarnih arterija (CABG), ili kod koga se ne očekuje da revaskularizacija miokarda poboljša funkcionalni status ili kvalitet života.

**KORAK 6.** Postavljena dijagnoza HKS, te se vrši se stratifikacija rizika od neželjenih događaja putem funkcionalnih stress testova: stress-rest (SPECT) perfuziona scintigrafija miokarda, najdostupniji farmakološki stress echo dobutaminom ili dipiridamolom i najmanje dostupno kardiomagnetna rezonanca (CMR) stress sa dobutaminom i perfuzijom kontrasta. **Na određivanju nivou rizika se bazira odluka o daljem lečenju** [1]. Definicija nivoa rizika prema godišnjem mortalitetu: nema ishemijske, mortalitet od neželjenih događaja manji od 1%; srednji rizik - godišnji mortalitet između 1% i 3%; visok godišnji mortalitet je preko 3% (TABELA 3).

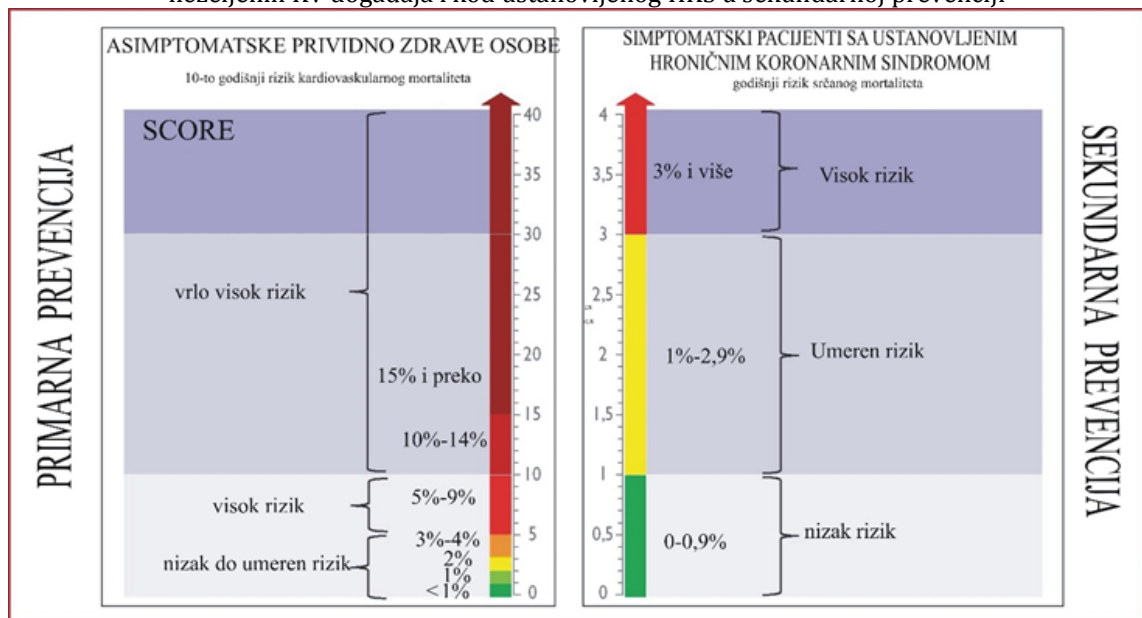
TABELA 3. Definicija nivoa rizika za funkcionalne slikovne (imidžing) testove i neinvazivne anatomske CT koronarna angiografija

#### Definicija NIVOVA RIZIKA za razne modalitete testova za stratifikaciju KV rizika za HKS

EKG TEST FIZIČKIM OPTEREĆENJEM Duke TM (Treadmill Score) = T(min)- 5 x dep ST -4 x (nivo imtom)	VISOK RIZIK	KV MORTALITET > 3% GODIŠNJE (TM scor < -11)
	SREDNJI RIZIK	KV ≥ 1% i ≤ 3% GODIŠNJE (TM scor između +5 i -11)
	NIZAK RIZIK	KV MORTALITET < 1% GODIŠNJE (TM scor > +5)
Vizuelizacija veličine ishemijske stres tetovima Ergo ili farmakol. testovima : SPECT MIBI STRESS ECHO STRESS CMR	VISOK RIZIK	Area ishemijske >10% (>10% za SPECT, INDUKCIJA DISFUNKCIJE (hipo ili akinezija) ≥ 3 segmenta LV na dobutamin SEHO CMR-verovatno ≥ 2/16 STRES PERFUZIONI DEFEKT ILI 3/16 INDUK. DISFUNKCIJE SEGMENTA
	SREDNJI RIZIK	Area ishemijske 1-10% SPECT STRES ishemijska na stress EHO INDUKCIJA DISFUNKCIJE 1 ILI 2 SEGMENTA CMR manja nego visoko-rizična
	NIZAK RIZIK	nema ishemijske
Neinvazivna skenerska koronarna angiografija	VISOK RIZIK	Signifikantne lezije kategorije visokog rizika (trosudovna bol sa proksimalnom stenozama, glavno stablo i proksimalna LAD)
	SREDNJI RIZIK	Signifikantne lezije u velikim i proksimalnim arterijama ali ne u kategoriji visokog rizika
	NIZAK RIZIK	Normalne koronarne arterije ili samo plakovi

Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

**SLIKA 4 DIJAGRAM 3.** Komparacija nivoa KV rizika asimptomatskih osoba u primarnoj prevenciji neželjenih KV događaja i kod ustanovljenog HKS u sekundarnoj prevenciji



Ako je angina vrlo teška, ali nije nestabilna, prema poznatoj Klasifikaciji kanadskog KV udruženja klasa IV -(TABELA 4), kod pretest verovatnoće veće od 85% po Bayesovoj teoremi,

sprovodi se odmah ICA bez predhodnih neinvazivnih testova, ali uz procenu koronarne frakcione rezerve protoka (FFR) [45, 56, 59].

TABELA 4. Klasifikacija težine angine pektoris i/ili dispneje na napor prema Kanadskom kardiovaskularnom udruženju

ccsc	KLASIFIKACIJA TEŽINE ANGINE PEKTORIS i/ili dispneje (prim autora D.B.) prema Kanadskom Kardiovaskularnom udruženju
<b>KLASA I</b>	<b>Uobičajena fizička Aktivnost</b> , kao što je pešačenje ili penjanje uz stepenice ne dovodi do nastanka angine pektoris i/ili dispneje . Angina se javlja pri teškom, brzom i produženom fizičkom naporu na poslu ili pri rekreaciji
<b>KLASA II</b>	<b>BLAGO OGRANIČENJE UOBIČAJENIH AKTIVNOSTI.</b> Angina i/ ili dispneja nastaje pri brzom pešačenju ili penjanju uz stepenice, hodanju uzbrdo, pešačenju ili penjanju nakon jela ili na hladnoći i vetru, pri emotivnom stresu, ili u prvih par sati nakon budjenja. Tegoba u grudima nastaje pri pešačenju više od dva bloka-200 m po ravnom ili penjanjem uz stepenice više od jednog sprata pri normalnom hodu i uslovima
<b>KLASA III</b>	<b>ZNAČAJNO OGRANIČENJE UOBIČAJENIH AKTIVNOSTI.</b> Angina nastaje pri pešačenju jednog do dva bloka(100-200m ) po ravnom ili penjanju uz stepenice do jednog sprata pri normalnom hodu i u normalnim uslovima
<b>KLASA IV</b>	<b>NEMOGUĆNOST OBAVLJANJA BILO KAKVE FIZIČKE AKTIVNOSTI BEZ ANGINOZNIH TEGOBA – ANGINA i/ili dispneja MOŽE NASTATI I U MIRU</b>

Uloga koronarne MSCT angiografije je da isključi signifikantnu bolest u pacijenata sa nižom intermedijarnom verovatnoćom od 15 do 65%. Finalno se U KORAKU 6 vrši izbor adekvatne

terapije: promena životnog stila, farmakološka terapija KB i revaskularizacija miokarda(RM), bazirane na simptomima i riziku od neželjenih KV događaja.

### NEFARMAKOLOŠKE MERE U LEČENJU HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA (u principu za sve HKS, POSEBNO ZA SCENARIO 1)

Vodič podvlači krucijalnu ulogu zdravog načina ili stila života i ostalih preventivnih mera za smanjenje rizika od posledičnih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta [1], kao što je prikazano u esencijalnim studijama COURAGE [60] I FAME [44]. Redovno uzimanje lekova za lečenje hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetesa i dr. treba da obezbedi postiznje ciljnih vrednosti krvnog pritiska, LDL holesterola, HDL, triglicerida i glikemije (HbA1c) što dovodi do stagnacije i regresije ateroskleroze što je detaljno obrađeno u ESC Vodiču za KV prevenciju 2016 [6].

Preporučuje se u preventivnom radu uključenost multidisciplinarnog tima: kardiolog, ordinirajući lekar opšte medicine (GP), medicinske sestre, nutricionista, psiholog, psihoterapeut i farmaceut (klasa I dokaz B) [1]. **Primena zdravog načina života, kao preventivna intervencija** smanjuje rizik od naknadnog razvoja neželjenih KV događaja i smrtnosti. Važna je primena zdravog ponašanja: prestanak pušenja, preporučena fizička aktivnost, zdrava ishrana, održavanje zdrave telesne mase čime se značajno smanjuje rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti, a što je zasnovano na dokazima. [1,61,62]. Koristi su očigledne već 6 meseci nakon indeksnog događaja [1,61,62]. Primarna zdravstvena zaštita ima važnu ulogu u prevenciji, u EUROACTION studiji pokazalo da je program koji koordinira medicinska sestra u primarnoj nezi poboljšava redukciju faktora rizika. [63].

**Prestanak pušenja cigareta** poboljšava prognozu kod pacijenata sa HKS, uključujući smanjenje rizika od smrti za 36% za one koji uspešno prekinu. Mere za promociju prestanka pušenja uključuju kratke savete i savete intervencije u ponašanju i farmakološku terapiju uključujući zamenu nikotina. Pacijenti takođe treba da izbegavaju pasivno pušenje. Kratki saveti lekara, udvostručuju verovatnoću prestanka pušenja u kratkom roku, ali intenzivniji savet i podrška (intervencije u ponašanju, telefonska podrška ili mere samopomoći) su efikasnije od kratkih saveta, posebno ako se nastavi u toku jednog meseca [62,63]. Svi oblici terapije zamene nikotina, bupropion i vareniklin su efikasniji u prestanku pušenja nego samokontrola; kombinovanje bihevioralnog i farmakološkog pristupa za prestanak pušenja je efikasno i preporučuje se. [64].

**Zdrava ishrana** [65]: Dijeta bogata povrćem, voćem i integralnim žitaricama. Ograničiti unos zasićenih masti na <10% ukupnog unosa. Ograničiti alkohol na <100 g / nedeljno ili 15 g / dan.

**Zdrava telesna masa:** dobiti i održavati zdravu masu (BMI <25 kg / m<sup>2</sup>) ili smanjiti masu kroz preporučeni unos energije i povećanje fizičke aktivnosti.

**Gojaznost** je povezana sa kraćim ukupnim životnim vekom i preterana telesna masa je povezana sa razvojem kardiovaskularnih bolesti (KVB) [66]. Obim struka je znak centralne gojaznosti i metaboličkog sindroma [30] i snažno je povezan sa razvojem KVB i dijabetesa. Preporučuje se obim struka ≤94 cm za muškarce i ≤80 cm za žene. Kod osoba sa KVB namerno mršavljenje povezano je sa značajno nižim rizikom od nepovoljnih događaja [67].

**Umereni unos alkohola** (1- 2 pića dnevno) ne povećava rizik od AIM.

**Fizička aktivnost.** Vežba je nazvana "polipilom" zbog svojih mnogobrojnih korisnih efekata na KV faktore rizika i KV sistem [21, 68, 69, 70]. Fizička aktivnost redukuje težinu AP, poboljšava transport kiseonika u miokardu i povećanje kapaciteta za vežbanje i predstavlja nezavisni prediktor povećanog preživljavanja kod muškaraca i žene sa HKS [21,68,69,70]. Svaki 1 mL/kg/min povećanja vršne potrošnje kiseonika bio je povezan sa smanjenjem rizika za KVB za 14% i sve uzrok smrti kod žena i muškaraca. [21]. Preporuke za fizičku aktivnost za pacijente sa HKS su 30 do 60 min aerobne aktivnosti umerenog intenziteta ≥5 dana sedmično. [6,69]. Čak i nedovoljna fizička aktivnost u slobodno vreme smanjuje rizik smrtnosti kod ranije sedećih pacijenata [72] i sve veća aktivnost povezana je sa nižim KV mortalitetom [73]. Vežbe snage održavaju mišićnu masu i funkciju i uz aerobnu aktivnost (brzi hod, plivanje i dr), daju korisne efekte u pogledu sniženja insulinske rezistencije, nivoa lipida i krvnog pritiska.

**KV rehabilitacija** na osnovu fizičkog vežbanja konstantno je pokazala efikasnost u smanjenju KV mortaliteta i hospitalizacija u poređenju sa kontrolnom grupom kod pacijenata sa KB i ova korist ostaje i u sadašnje doba [74-77].

**Psihosocijalni faktori.** Pacijenti sa KB imaju dvostruko povećan rizik od depresije i anksioznih poremećaja u poređenju sa ljudima koji nemaju srčane bolesti [78]. Psihosocijalni stres, depresija i anksioznost su povezani sa lošijim ishodom HKS. Klinička ispitivanja pokazala su da su psihološka (npr. savetovanje i / ili kognitivno-bihevioralna terapija) i

farmakološke intervencije psihofarmacima imale blagotvoran uticaj na depresiju, anksioznost i stres, sa nekim dokazima smanjenja srčane smrtnosti i neželjenih događaja u poređenju sa placebo. [79,80,81].

**Faktori životne sredine.** Zagađivači vazduha se procenjuju kao jedan od 10 vodećih faktora rizika za globalnu smrtnost. Izloženost zagađenju vazduha takođe povećava rizik od AIM kao i hospitalizacija i smrti od SI (HF), moždanog udara i aritmija. [82]. Pacijenti sa HKS treba da izbegavaju područja sa velikim saobraćajnim gužvama zbog zagađenja i buke [82,83].

**Seksualna aktivnost.** Pacijenti sa HKS često se brinu zbog KV rizika seksualne aktivnosti i / ili seksualne disfunkcije [84,85]. Rizik od izazivanja iznenadne smrti ili AIM je veoma mali, naročito kada je seksualna aktivnost sa stabilnim partnerom u poznatom okruženju bez stresa ili bez prekomernog unosa hrane ili alkohola [86]. Iako seksualna aktivnost prolazno povećava rizik od MI, uzrok je samo <1% akutnog MI i <1,7% za iznenadnu smrti tokom seksualne aktivnosti. [86]. Potrošnja energije tokom seksualne aktivnosti je uglavnom niska do umerena (3-5 MET-a, metaboličkih ekvivalenta) i penjanje stepenicama na drugi sprat često se koristi kao ekvivalent aktivnosti u smislu potrošnje energije. Inhibitori fosfodiesteraze-5 za lečenje erektilne disfunkcije su obično bezbedni kod HKS pacijenata, ali su kontraindikovani kod oni koji uzimaju nitrate i koji imaju izraženu hipotenziju [86]. Zdravstveni radnici treba da pitaju pacijente o seksualnoj aktivnosti, da im daju informacije i pruže savete.

**Pridržavanje modifikacijama životnog stila i redovnom uzimanju lekova je veliki izazov.** Sistematski pregled epidemioloških studija pokazao je da se znatan deo pacijenata ne pridržava redovnog uzimanja KV lekova i da se 9% kardiovaskularnih neželjenih događaja u Evropi može pripisati lošoj prijemčivosti pacijenata (komplijansi) za redovnu terapiju [87, 88]. Kod starijih muškaraca sa KB, veće pridržavanje smernicama za lekove pozitivno je povezano sa boljim kliničkim ishodima, nezavisno od ostalih uslova. **Polifarmacija** igra negativnu ulogu u pridržavanju lečenju [88] i složenost režima uzimanja lekova je povezana sa nepridržavanjem i većom stopom hospitalizacija [89]. Lekari koji propisuju lekove treba da daju prednost lekovima koji su dokazali svoju korist sa najvišim nivoom dokaza i onima od kojih je najveća korist za pacijenta, a bez značajnih neželjenih efekata lekova. Pojednostavljenje režima pomaže u pridržavanju lečenju i postoje

dokazi o koristima kognitivnih obrazovnih strategija, elektronski nadziranih povratnih informacija i telefonska podrška medicinskih sestara i tehničara. Recenziranje i kontrola vrste i doze lekova od strane lekara iz primarne zdravstvene zaštite su značajan faktor pomoći svim pacijentima a posebno pacijentima sa više komorbiditeta, da bi se pojednostavio režim lečenja, otkrile interakcije lekova a rizik od neželjenih efekata lekova sveo na minimum [89, 90,91]. Dugoročna podrška (intenzivna prvih 6 meseci, zatim svakih 6 meseci tokom 3 godine) u GOSPEL- studiji (Globalne strategije sekundarne prevencije za ograničavanje ponavljanja događaja nakon infarkta miokarda) rezultiralo je značajnim poboljšanjima rizik faktora i smanjenja nekih neželjenih ishoda [20].

**Supstituciona terapija polnim hormonima kod žena sa HKS u menopauzi se ne preporučuje. Godišnja vakcinacija protiv gripa** je preporučena svim bolesnicima sa HKS jer poboljšava prevenciju AIM, redukuje KV mortalitet kod odraslih u dobi > 65 godina.

#### **FARMAKOLOŠKA TERAPIJA HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA (SCENARIO 1)**

Ciljevi farmakološkog lečenja bolesnika sa HKS su: smanjiti simptome AP i ishemijsku izazvanu fizičkim naporom i vežbanjem i sprečavanje neželjenih KV događaja. Anti ishemijski lekovi - ali i promene životnog stila, redovni treninzi za vežbanje, edukcija pacijenata i eventualna revaskularizacija - svi igraju ulogu u minimiziranju ili iskorenjivanju simptoma tokom dugoročne prevencije. Prevencija kardiovaskularnih neželjenih ishoda: AKS, AIM, SI (HFrEF, HFmEF, HFpEF), ventrikularnih aritmija i srčanih blokova, VT, AF, moždanog udara i KV smrti povezanih sa HKS se fokusira na smanjenje incidencije akutnih aterotrombotskih događaja i razvoja disfunkcije LK Optimalna farmakološka terapija (OFT) može se definisati kao tretman koji zadovoljavajuće kontroliše simptome i sprečava neželjene KV događaje povezane sa HKS, sa maksimalnim pridržavanjem pacijenta lečenju i uz minimalne neželjene efekte lekova. Postoje dva glavna terapijska cilja u lečenju HKS:

**1. Minimizovanje simptoma sa poboljšanjem kvaliteta života** antiishemijskim - antianginalnim lekovima **prve linije:** betablokatori (BB) i antagonisti kalcijuma (CCB) te brzodelujući nitroglicerini sublingvalno po potrebi i **druge linije:** dugodelujući nitrati (LAN), uključujući nove opcije: ivabradin, nikorandil, trimetazidin i ranolazin (i eventualno alopurinol). **2. Poboljšanje prognoze**



**smanjenjem rizika za progresiju ateroskleroze i sprečavanje akutnih koronarnih događaja i naprasne smrti i produženje života - sekundarna prevencija KVB** (acetilsalicilna kiselina (ASA) i drugi antitrombocitni lekovi, statini, ACEI, BB).

**ANTI-ISHEMIJSKI (ANTIANGINALNI) LEKOWI**  
 Neposredno ublažavanje anginoznih simptoma ili prevencija simptoma pod okolnostima koje verovatno izazivaju anginu, obično se dobija brzodelujućim formulacijama nitroglicerina sublingvalnim putem, što spada u antianginalne lekove prve linije. Međutim, ne postoji univerzalna definicija optimalnog lečenja kod pacijenti sa HKS i terapija lekovima mora se prilagoditi individualnim karakteristikama i sklonostima pacijenta. **Početna terapija lekovima** obično sastoji se od jednog ili dva antianginalna leka uz lekove za sekundarnu prevenciju KVB. [92-95]. Početni izbor antianginalnih lekova zavise od očekivane tolerancije povezane sa profilom i komorbiditetima pacijenta, potencijalnih interakcije sa lekovima koji su istovremeno primenjuju u terapiji, preferencije pacijenta nakon obaveštenja o potencijalnim štetnim efektima lekova i dostupnosti lekova. Kombinovana terapija sa dva antianginalna leka npr. beta blokator (BB) i antagonist kalcijuma (CCB) je bolja od monoterapije bilo kojom

klasom antianginalnih lekova, ali efekat u smanjenju kliničkih događaja ostaje nejasan [95-98]. Kao lekovi prve linije se preporučuju BB ili CCB, mada do danas nijedna randomizovana kontrolisana studija (RCT) nije uporedila ovu strategiju sa alternativnim strategijama koja koristi početno propisivanje drugih antiishemijskih lekovi ili kombinacije BB i CCB [92-95]. Rezultati meta-analize 46 studija i 71 komparacija tretmana, podržava početnu kombinaciju BB i CCB. [98]. Ista meta-analiza sugerirala je nekoliko drugih inicijalnih prvih linija kombinacije antiishemijskih lekova (nitrati dugog delovanja, ranolazin, trimetazidin i u manjoj meri, ivabradin) koje se mogu pokazati korisnim u kombinaciji sa BB ili CCB kao terapijom prve linije, a nema podataka za nikorandil. Nijedna studija ili metaanaliza još nije procenila sa dovoljno snage uticaj kombinovanja beta blokatora ili CCB-a sa drugom linijom antiishemijskih lekova protiv neželjenih događaja: morbiditeta ili smrtnosti [98]. Bez obzira na inicijalnu strategiju, odgovor na početnu antianginalnu terapiju treba da bude preispitan nakon 2-4 nedelje od započinjanja lečenja.

**Algoritam lečenja antiishemijskim lekovima kod pacijenata sa suspektnim HKS i stabilnom anginom i/ili dispnejom na napor je prikazan na TABELI 5.**

TABELA 5. Farmakološka terapija antiishemijskim lekovima hroničnih koronarnih sindroma

KORAK	STANDARDNA TERAPIJA	SRČANA FREKVENCA >80/min	BRADIKARDIJA <50/min	DISFUNKCIJA ILI INSUFICIJENCIJA LEVE KOMORE SRCA	NIZAK KRVNI PRITISAK
KORAK 1	BB ili CCB	BB ili ne-DHP-CCB	DHP-CCB	BB	niska doza BB ili niska doza ne-DHP-CCB
KORAK 2	BB + DHP	BB+CCB	preći na LAN	BB+LAN ili BB+ivabradin	preći na ivabradin, ranolazin ili trimetazidin
KORAK 3	dobiti lek druge linije	BB+ivabradin	DHP-CCB+LAN	dobiti drugi lek iz druge linije	kombinovati 2 leka iz druge linije
			dobiti nikorandil, ranolazin ili trimetazidin		

LEGENDA: BB=blokatori beta adrenergičkih receptora CCB =antagonisti kalcijuma ili blokatori kalcijumskih kanala DHP=dihidropiridinski NE-DHP= ne-dihidropiridinski LAN =dugodelujući nitrati etc....

Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

**LEKOWI PRVE LINIJE LEČENJA HKS**

**KRATKO DELUJUĆI NITRATI** se daju za akutni napad AP na napor. Sublingvalne tablete (lingvalette) i sprej nitroglicerina pružaju odmah ublažavanje angine na napor. Sprej nitroglicerina deluje brže nego sublingvalna tableta

nitroglicerina [99]. Na početku simptoma angine pacijent treba da se odmori u sedećem položaju (stajanje promoviše sinkopu) i da uzme nitroglicerina (tableta 0,3-0,6 mg sublingvalno, ne guta se, ili 0,4 mg spreja pod jezik i ne gutati i ne udisati) svakih 5 min sve dok bol prestane ili je

uzeto najviše 1,2 mg unutar 15 min. U tom vremenskom okviru, ako angina potraje više od 15 minuta, pacijent mora da se javi hitnoj medicinskoj pomoći radi bolničkog lečenja, zbog sumnje na AKS. Za profilaksu se može primeniti nitroglicerina pre fizičkih aktivnosti za koje se zna da izazivaju anginu.

#### **BETA BLOKATORI (BB-blokatori beta 1- $\beta$ 1-adrenergičkih receptora).**

Prednost u HKS daje se selektivnim blokatorima  $\beta$ 1- adrenergičkih receptora. Efikasnost OMT kod stabilne angine gde je BB centralna komponenta lečenja je slična efektu perkutane koronarne intervencije (PCI) sa stentom, po mišljenju W. Bodena, glavnog istraživača COURAGE studije [16,60]. Dozu beta blokatora treba prilagoditi da srčana frekvencija bude 55-60 otkucaja u minuti [100,101]. Prekid treba da bude postepenim smanjenjem doze i ne naglo. Nagli prestanak uzimanja zbog povećanja broja  $\beta$ 1 receptora u srcu izaziva pogoršanje angine, nekad čak i infarkt miokarda. Doziranje prema ciljnoj srčanoj frekvenciji od 55-60/min je uobičajeno, ali je prihvatljivo je i ispod 50/min u individualnog pacijenta bez blokova. Ciljne doze  $\beta$ 1-blokatora kod HKS: metoprolol 2 x 100mg, maksimalno 400 mg, bisoprolol 1 x 1,25-10 mg, maksimalno u Evropi 30 mg, u USA čak do 40 mg; (L.Opie, Drugs for the Heart, 2013); nebivolol 1,25-5 mg x 1, maksimalno do 15 mg u praksi. BB su efikasni kod silent ishemije. Pri naporu je cilj da SF ne bude preko 100/min. Svi BB su potencijalno jednako efikasni u HKS i izbor se vrši prema komorbiditetima. BB se mogu kombinovati sa dihidropiridinskim (DHP) CCB da bi se smanjila tahikardija indukovana DHP-ima. Oprez je opravdan kada se beta-blokator kombinuje sa verapamilom ili diltiazemom zbog potencijala za razvoj pogoršanja SI, prekomerne bradikardije i / ili atrioventrikularnog bloka (ranije apsolutna, sada relativna kontraindikacija). Kombinacija beta blokator sa nitratom smanjuje refleksnu tahikardiju. Glavne nuspojave beta blokatora su umor, psihička depresija, bradikardija, AV blok, bronhospazam, periferna vazokonstrikcija, posturalna hipotenzija, impotencija i maskiranje simptoma hipoglikemije. Kod komorbiditeta, prednost imaju najselektivniji  $\beta$ 1 blokatori bisoprolol i nebivolol. Kod pacijenata sa nedavnim AIM i onih sa hroničnom SI sa smanjenom EF (HFrEF), BB su povezani sa značajnim smanjenjem smrtnosti i kardiovaskularnih događaja [102-104], oko 30% redukcija mortaliteta i reinfarkta, sličan efekat i kod ishemijske SI. Korist kod pacijenata sa KB bez prethodnog AIM ili SI je manje dobro ustanovljena i nedostaju placebo

kontrolisana ispitivanja. [105]. Retrospektivna analiza 21860 podudarnih pacijenata iz REACH registra nije pokazala smanjenje kardiovaskularne smrtnosti beta-blokatorima kod pacijenata sa KB i faktorima rizika, sa ili bez prethodnog AIM [106], ali je ovo još uvek predmet debate i daljih istraživanja.

#### **ANTAGONISTI KALCIJUMA (CCB ili blokatori kalcijumovih sporih kanala).**

Dok CCB poboljšavaju simptome ishemije miokarda, nije dokazano da se smanjuju neželjeni događaji i smrtnost kod pacijenata sa HKS [107]. Međutim pokazano je da imaju prednost u prevenciji ishemije pri naporu u odnosu na BB.

#### **NE-DIHIDROPIRIDINSKI ANTAGONISTI KALCIJUMA (NE-DHP): VERAPAMIL I DILTIAZEM**

Verapamil ima veliki broj odobrenih indikacija, uključujući sve vrste angine (na napor, vazospastične i nestabilne), supraventrikularne tahikardije i hipertenzija. Indirektni dokazi sugeriše dobru bezbednost, ali uz rizik od srčanih blokova, bradikardije i HF. U poređenju sa metoprololom, antianginalna aktivnost bila je slična. Kombinovana beta-blokada sa verapamilom se ne savetuje (ranije apsolutno kontraindikovana zbog rizika srčanih SA I AV blokova). Diltiazem, svojim profilom efekata, ima prednosti u poređenju sa verapamilom u lečenju angine napora. Kao verapamil, deluje perifernom vazodilatacijom, smanjuje afterload uz prevenciju koronarnog vazospazma. Posедуje umeren negativan inotropni, hronotropni i dromotropni efekat. Nije bilo rezultata ispitivanja koji su upoređivali diltiazem i verapamil. Upotreba ne-DHP-a ne preporučuje se CCB kod pacijenata sa disfunkcijom LV-a.

#### **DIHDROPIRIDINSKI ANTAGONISTI KALCIJUMA (DHP-CCB). Nifedipin dugog delovanja**

Nifedipin snažni arterijski vazodilatator posebno dobro testiran na hipertenzivnim anginalnim pacijentima kada se doda uz betablokadu. U velikoj placebo-kontroliranoj ACTION, dodavanje nifedipina dugog delovanja [60 mg jednom dnevno] na konvencionalno lečenje angine nije dalo efekta na prognozu. Nifedipin dugog delovanja pokazalo se bezbednim i umanjio je potrebu za koronarnom angiografijom i kardiovaskularnim intervencijama [108]. Relativne kontraindikacije za nifedipin su: mali minutni volumen srca (teška aortna stenoza, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija ili SI); Pažljiva kombinacija sa beta-blokadom je obično

izvodljiva i poželjna. Vasodilatatorni neželjeni efekti uključuju glavobolje i edeme gležnjeva.

#### **Amlodipin.**

Veoma dug poluživot amlodipina i njegova dobra podnošljivost čine ga efikasnim antianginalnim i antihipertenzivnim lekom koji se uzima jednom dnevno. Neželjenih efekata je malo, uglavnom edem gležnja. U pacijenata sa HKS i bez SI, amlodipin u dozi 10 mg / dan smanjuje broj koronarnih revaskularizacija i hospitalizaciju zbog AP u studiji trajanja 24 meseca [109]. Ishemija izazvana vežbanjem efikasnije se smanjuje amlodipinom, 10 mg / dan, nego pomoću beta blokatora atenolola, 50 mg / dan a njihova kombinacija je još bolja. Međutim, CCB - BB kombinacija se nedovoljno koristi, kao i druge kombinacije antiishemijskih lekova, čak i u nekim studijama koje izveštavaju da je primenjeno „optimalno lečenje stabilne AP na napor“ [110].

#### **LEKOVI DRUGE LINIJE**

**Dugodelujući nitrati za profilaksu angine** (npr. Nitroglicerina flaster, izosorbid dinitrat i izosorbid mononitrat) su lekovi druge linije za ublažavanje AP, kada je početna terapija BB ili NE-DHP CCB kontraindikovana, slabo se tolerišu ili je nedovoljna za kontrolu simptoma. Suštinski postoji nedostatak podataka koji upoređuju nitrata sa BB i CCB, da bi se izvukli čvrsti zaključci o njihovoj relativnoj efikasnosti [110]. Kada se uzimaju tokom dužeg perioda, nitrati sa dugim delovanjem izazivaju toleranciju sa gubitkom efikasnosti, zato je potrebno propisivanje intervala bez leka od 10- 14 sati. Bioraspoloživost izosorbid-dinitrata zavisi od inter-individualne varijabilnosti jetre dok je izosorbid-mononitrat, njegov aktivni metabolit 100% bioraspoloživ. Titracija doze je od suštinskog značaja za kako bi se dobila maksimalna kontrola simptoma u podnošljivoj dozi. Prestanak treba da bude postepenim smanjenjem doze i ne naglo da se izbegne pogoršanje AP. Najčešći neželjeni efekti su hipotenzija, glavobolja i crvenilo. Kontraindikacije uključuju hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju, tešku stenozu aorte i istodobna primena inhibitora fosfodiesteraze (npr. sildenafil, tadalafil ili vardenafil) ili riociguata.

**Molsidomin** je nepravedno zanemaren lek, (čak i u novom ESC vodiču iz 2019 godine [1]), koji deluje slično nitratima, ali se na njegovo dejstvo ne razvija tolerancija, ima efikasno antiishemijsko dejstvo i dobru podnošljivost. Dozira se 3 x 2mg do 4mg ili retradni oblik 2 x

8mg. Nažalost nema studija o efektu na prognozu HKS [111,112].

**Ivabradin** nije inferiorniji do atenolola ili amlodipina u lečenju angine i ishemije kod pacijenti sa HKS [111]. Dodavanjem ivabradina 7,5 mg dva puta dnevno terapija atenololom je omogućila bolju kontrolu otkucaja srca i anginalnih simptoma. U celini, rezultati studija podržavaju upotrebu ivabradina kao leka druge linije kod pacijenata sa HKS, kada ne podnose ili imaju kontraindikacije za BB.

**Nikorandil** je nitrati derivat nikotinamida, sa antianginalnim efektima sličnim onima nitrata ili beta blokatora. Nuspojave uključuju mučninu, povraćanje i potencijalno teške ulceracije oralne, crevne i sluzokože. U placebo-kontrolisanoj IONA studiji (n = 5126), nikorandil je značajno smanjio nefatalni AIM ili hospitalizaciju kod bolesnika sa HKS, ali nije bilo efekta na smrt od ishemijske srčane bolesti ili fatalnog AIM [113]. Ovi rezultati podržavaju upotrebu nikorandila kao lek druge linije kod pacijenata sa HKS.

**Ranolazin** je selektivni inhibitor kasne unutrašnje natrijumske struje. Neželjeni efekti uključuju vrtoglavicu, mučninu i zatvor. Pored toga, ranolazin povećava QTc, i stoga bi trebalo pažljivo se primenjuje kod pacijenata sa produženjem QTc ili sa lekovima koji produžuju QTc. U placebo-kontroliranom ispitivanju na 6560 pacijenata sa NSTEMI AKS, dodavanje ranolazina u standardni tretman nije dokazalo efikasno u smanjenju primarnih ishoda i KV mortaliteta, AIM ili rekurentne ishemije. [114]. Međutim, ranolazin u relativno velikoj podgrupi HKS (n = 3565), značajno smanjuje rekurentne ishemije i pogoršanje angine [115]. Ovi rezultati podržavaju upotrebu ranolazina kao leka druge linije kod bolesnika sa HKS sa anginom uprkos često korišćenim antianginalnim sredstva kao što su beta blokatori, CCB i / ili dugotrajno delovanje nitrati. Suprotno tome, postoji nedostatak dokaza koji bi podržali upotrebu ranolazina kod pacijenata sa HKS posle PCI sa nepotpunim revaskularizacijom.

**Trimetazidin** smanjuje ishemiju dejstvom na metabolizam miokarda a bez hemodinamskih efekata, za razliku od mnogih anti-ishemijskih lekova [116]. Trimetazidin 35 mg dva puta dnevno dodat BB (atenolol) redukuje ishemiju izazvanu naporom [117]. Kontraindikovan je kod Parkinsonove bolesti i poremećaja pokreta. Studija na 1628 pacijenata pokazala je da lečenje sa trimetazidinom uz druge antianginalne lekove rezultira sa manjim srednjim brojem napada angine, koji su lakšeg stepena.

**Alopurinol**, inhibitor ksantin-oksidadaze od skora je predložen u terapiju HKS. Alopurinol ima

dupli efekat konzervacije energije, redukuje potrošnju O<sub>2</sub> u miokardu inhibicijom ksantin oksidaze i vrši transfer iz kreatin fosfata u ATP. Norman i saradnici [118] u randomizovanoj studiji od 65 pacijenata sa HKS su našli da 600 mg/dan alopurinola produžava vreme do nastanka ST depresije i bola redukujući vaskularni oksidativni stress. U velikoj opservacionoj studiji od 29298 sa nenamernom upotrebom alopurinola dovodi do redukcije rizika za nastanak akutnog infarkta miokarda (AKS) kod starih, posebno kad se uzima duže od 2 godine [119]. Međutim, uloga alopurinola u smanjenju kliničkih događaja u KB ostaje nejasna [120].

#### **PACIJENTI SA HKS I NISKIM KRVNIM PRITISKOM**

Terapija antiishemijskim lekovima treba da se odpočne sa vrlo malim dozama, BB ili ne-DHP-CCB uz budno praćenje tolerancije na ove lekove, pri težoj hipotenziji prekinuti terapiju. Treba dati prednost lekovima koji ne utiču na krvni pritisak, kao što su: Trimetazidin, Ranolazin i Ivabradin kod pacijenata u sinusnom ritmu

#### **PACIJENTI SA HKS I BRADIKARDIJOM**

Povišena srčana frekvenca u miru jeste jak nezavisni rizik faktor za neželjeni ishod u bolesnika sa HKS i terapijski cilj je srčana frekvencom (SF) manja od 60/min. Ali kod SF<50/min treba izbeći lekove koji imaju negativno hronotropno dejstvo (BB i NE-DHP-CCB, ivabradin) ili da se koriste sa oprezom ako su neophodni. **Lečenje treba početi sa vrlo niskom dozom.** Lekovi koji nemaju efekat usporavanja srčane frekvence treba da imaju prednost (DHP-CCB, LAN, Trimetazidin, Ranolazin, Nikorandil)

#### **FARMAKOLOŠKO LEČENJE SPREČAVANJEM NEŽELJENIH DOGAĐAJA I POBOLJŠANJEM PROGNOZE**

##### **LEKOVI PROTIV TROMBOCITA**

Aktivacija i agregacija trombocita je pokretač simptomatske koronarne aterotromboze, što je osnova za upotrebu antiagregacionih - antitrombocitnih lekova kod pacijenata sa HKS-om s obzirom na povoljnu ravnotežu prevencije ishemijskih događaja i povećan rizik od krvarenja. Dvostruki antiagregacijski terapija (DAPT) sa aspirinom i oralnim inhibitorima P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> je osnov antitrombotske terapije nakon AIM i / ili PCI.

**ACETILSALICILNA KISELINA (ASPIRIN) U MALIM DOZAMA** deluje nepovratno

inhibicijom trombocita ciklooksigenaze-1 i time tromboksana, što se dešava sa hroničnim doziranjem  $\geq 75$  mg / dan. Gastrointestinalni nuspojave pri većim dozama opravdavaju dnevnu dozu od 75-100 mg za prevenciju ishemijski događaji kod KB pacijenata sa ili bez anamneze AIM. Kako je inhibicija ciklooksigenaze-1 aspirinom konzistentna i predvidljiva kod adekvatnih bolesnika, ne postoji potreba za testiranjem funkcije trombocita.

**INHIBITORI P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>** blokiraju trombocitne receptore P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, koji igra ključnu ulogu u aktivaciji trombocita i formiranju arterijskog tromba. Klopidogetrel i prasugrel su prolektivi tienopiridina koji nepovratno blokiraju P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> aktivnim metabolitima. Klopidogetrel je dobro poznati standardni antitrombociti lek, ali relativno često postoji rezistencija na njegovo dejstvo. Na Prasugrel se ne javlja značajno rezistencija, smanjuje ishemijske događaje i trombozu stenta, ali bez uticaja na mortalitet, ali zato na štetu pojačanih nefatalnih krvarenja. Tikagrelor je reverzibilno vezujući inhibitor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, koji ne zahteva metaboličku aktivaciju. Tikagrelor ima najpredvidljiviji i dosledno visok nivo inhibicija P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> tokom terapije održavanja kod prijemčivih pacijenata i takođe ima brži početak dejstva u poređenju sa klopidogetrelom. Čini se da monoterapija tikagrelorom ima sličnu efikasnost i sigurnost kao i aspirin kod pacijenata sa prethodnim PCI. Tikagrelor povećava nefatalna, ali ne i fatalna krvarenja. Ekvivalentna efikasnost i slična bezbednost dve doze tikagrelora su objašnjene sličnim nivoima inhibicije trombocita. Tikagrelor može izazvati dispneju, koja je često prolazna i najčešće blaga i podnošljiva, ali ponekad je potreban prelazak na tienopiridin. Postoje mišljenja i ograničene farmakodinamske studije koje podržavaju nelicenciranu upotrebu prasugrela ili tikagrelora u stabilnih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj PCI a koji imaju visok rizik od tromboze stenta.

##### **TRAJANJE DVOSTRUKE ANTIAGREGACIONE TERAPIJE POSLE PCI**

Posle 6 meseci DAPT-a postiže optimalnu ravnotežu efikasnosti i sigurnost kod većine pacijenata [121]. Preuranjeni prekid upotrebe P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitora je povezan sa povećanim rizikom od tromboze stenta i ne preporučuje se [121]. Međutim, može se razmotriti kraće trajanje DAPT-a kod osoba sa visokim rizikom za krvarenje opasno po život s obzirom na vrlo nizak rizik od tromboze stenta posle 3 meseca.

Ipak zvanični stav je: preporučeno 12 meseci trajanja DAPT nakon AKS I PCI.

Veća korist od produžene terapije klopidogrela ili prasugrela primećena je u pacijenti koji su lečeni od AIM. PEGASUS-TIMI 54 studija pokazala je da je dugotrajna terapija tikagrelorom 60 ili 90 mg 2 x 1, započeta kod stabilnih pacijenata više od 1 godine nakon AIM, smanjuje ishemijske događaje na račun povećanja više nefatalnih krvarenja [121]. Doza od 60 mg čini se da se bolje podnosi i odobrena je u mnogim zemljama za ovu indikaciju. Apsolutno smanjenje ishemijskih događaja kod HKS SCENARIO 4 s dugotrajnim tikagrelorom (60 mg 2 x 1) uz malu dozu ASA kod pacijenata sa visokim rizikom nakon AIM sa DM, perifernom arterijskom bolesti ili višesudovnom KB dokazali su Bhatt DL i saradnici u podgrupi spomenute studije PEGASUS-TIMI 54 [122].

#### ORALNI ANTIKOAGULANTNI LEKOVI (AOK)

##### ANTIKOAGULANTNI LEKOVI U SINUSNOM RITMU

Antikoagulantni lekovi inhibiraju delovanje i / ili stvaranje trombina, koja igra ključnu ulogu i u koagulaciji i u aktiviranju trombocita. Nedavno objavljena ispitivanja su obnovila interesovanje za kombinovanje nižih antikoagulantnih doza sa antitrombocitnom terapijom.

**RIVAROKSABAN U MALIM DOZAMA.** Rivaroksaban je inhibitor faktora Xa koja je proučavan u maloj dozi od 2,5 mg 2 x 1 dnevno u nekoliko populacija pacijenata u sinusnom ritmu, a ova doza je 1/4 standardne doza koja se koristi za antikoagulaciju kod pacijenata sa AF. U studiji ATLAS ACS 2TIMI 51 rivaroksaban 2,5 mg 2 x 1, u poređenju sa placebom, je smanjio složeni ishod od AIM, moždanog udara ili KV smrti kod stabilizovanih pacijenata tretiranih aspirinom i klopidogrelom nakon AKS, uz pojačano nefatalno krvarenje, ali uz dokaze smanjenja kardiovaskularne smrtnosti [123]. Nakon toga u COMPAS studiji [124], isti režim u kombinaciji sa aspirinom i klopidogrelom, s ili bez rivaroksabana 2 x 5 mg, kod pacijenata sa HKS pokazali su smanjene ishemijske događaje na račun povećanog rizika pretežno nefatalnog krvarenja. [124].

##### ANTIKOAGULANTNI LEKOVI U ATRIJSKOJ FIBRILACIJI

OAK se preporučuje pacijentima sa AF i HKS za smanjenje ishemijskog moždanog udara i drugih ishemijskih događaja. OAK kod pacijenata sa AF pokazali su superiornost nad monoterapija aspirinom ili DAPT na bazi klopidogrela za prevenciju moždanog udara i zato se

preporučuju za ovu indikaciju [124]. Kada uvodi OAK kod pacijenta sa AF i HKS, na osnovu CHADVASC score i HASBLED skora, non vitamin Kantagonisti -NOAK (tj. apikaban, dabigatran, edoksaban ili rivaroksaban) imaju prednost prednost nad antagonistima vitamina K (VKA). [1]

#### Inhibitori protonske pumpe

Inhibitori protonske pumpe smanjuju rizik od gastrointestinalnog krvarenja u pacijenti koji se leče antitrombocitnim lekovima i daju se svima sa visokim rizikom za krvarenje (HASBLED skor) i kod monoterapije, za poboljšanje sigurnosti. [124]

#### STATINI

Kada ciljne vrednosti LDL holesterola ne mogu biti postignute, pokazano je da je dodavanje ezetimiba redukuje LDL holesterol ali i smanjuje KV događaje kod pacijenata sa AKS, kod obolelih od dijabetesa [1] bez daljeg uticaja na smrtnost. Pored vežbanja, ishrane i kontrole težine, što bi trebalo preporučiti svim pacijentima dodaci ishrani, uključujući fitosterole mogu u manjoj meri sniziti LDL-C, ali nije pokazano poboljšanje kliničkih ishoda [1]. Fitosteroli se takođe koriste kod pacijenata sa netolerancijom na statine koji čine grupu s većim rizikom za kardiovaskularne događaji. Studije od 2015. Pokazuju da inhibitori proprotein konvertaze subtilin-keksina tipa 9 (PCSK9) (evolocumab i alirocumab su vrlo efikasni u smanjenju holesterola, snižavajući LDL-C na konzistentan načinstabilan način do < 1,3 mmol / L. U ispitivanjima ishoda, ovi agensi su pokazali smanjenje kardiovaskularnih i uglavnom ishemijskih događaja, sa malo ili bez uticaj na smrtnost. [1]. Vrlo nizak nivo holesterola se dobro podnosi i povezan je sa manje događaja, ali visokom cenom PCSK9 inhibitora i njihova nepoznata dugoročna sigurnost ograničila je njihovu upotrebu do danas. Niske gustine lipoproteinska afereza i nove terapije poput mipomersena i lomitapid treba dalje istraživanje. Za pacijente koji su podvrgnuti PCI, visoka doza atorvastatina smanjuje učestalost periproceduralnih događaja [1].

#### BLOKATORI SISTEMA RENIN ANGIOTENSIN ALDOSTERON

**ACE INHIBITORI** mogu smanjiti smrtnost, AIM, moždani udar i SI-HF među pacijentima sa disfunkcijom LK, prethodnim perifernim vaskularnim bolestima i kod DM visokog rizika. Preporučuje se da **ACE inhibitori (ili ARB, blokatori receptora angiotenzina AT<sub>2</sub> u**



**slučajevima netolerancije ACEI**) treba uzeti u obzir za lečenje pacijenata sa HKS sa koegzistirajućom hipertenzijom, LVEF <40%, DM ili hroničnom bubrežnom bolesti i insuficijencijom (CKD), osim ako su kontraindicirani (npr. Teška renalna oštećenja, hiperkalemija itd.). Međutim, nisu pokazala sva ispitivanja da ACE inhibitori smanjuju smrtnost od svih uzroka, kao ni kardiovaskularnu smrt, nefatalni AIM, moždani udar ili HF kod pacijenata sa aterosklerozom i bez oslabljene funkcije LK. Metaanaliza, uključujući 24 ispitivanja i 61961 bolesnika dokumentovala je kod bolesnika sa HKS bez SI-HF [1] da inhibitori renin-angiotenzin sistema (RAS) smanjuju kardiovaskularne događaje i smrt samo u poređenju sa placebo, ali ne i kada u poređenju sa aktivnim kontrolama. Otuda, terapija ACE inhibitorima u HKS pacijenat bez SI-HF ili visokog KV rizika se generalno ne preporučuju, osim ako nije potrebno zbog postizanja ciljnih vrednosti krvnog pritiska.

**Neprilizin** je endogeni enzim koji razgrađuje vazoaktivne peptide kao što su bradikinin i natriuretski peptidi. Farmakološka inhibicija neprilizina podiže nivo ovih peptida, pojačavajući diurezu, natriureza, opuštanje miokarda i antiremodeliranje i smanjenje izlučivanje renina i aldosterona. Prvi lek u klasi je LCZ696, koji kombinuje valsartan i sakubitril (inhibitor neprilizina) u jednoj tableti. pacijenti sa HF (LVEF <\_35%) koji ostaju simptomatski uprkos optimalnom tretman ACE inhibitorom,

beta blokatorom i mineralokortikoidom antagonist receptora (MRA), **sakubitril / valsartan** je preporučuje se kao zamena za ACE inhibitor kako bi se dodatno smanjilo rizik od HF hospitalizacije i smrti kod ambulantnih pacijenata. **Preporučuje se blokada aldosterona spironolaktonom ili eplerenonom** za upotrebu kod post-MI pacijenata koji već primaju terapijske doze ACE inhibitora i beta blokatora I imaju LVEF <35%, ili dijabetes ili SI-HF. Treba biti oprezan se primenjuje kada se MRA koriste kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega [procenjeni GFR (eGFR) <45 mL / min / 1.73 m<sup>2</sup>] i kod onih sa nivo kalijuma u serumu >\_5,0 mmol / L.340

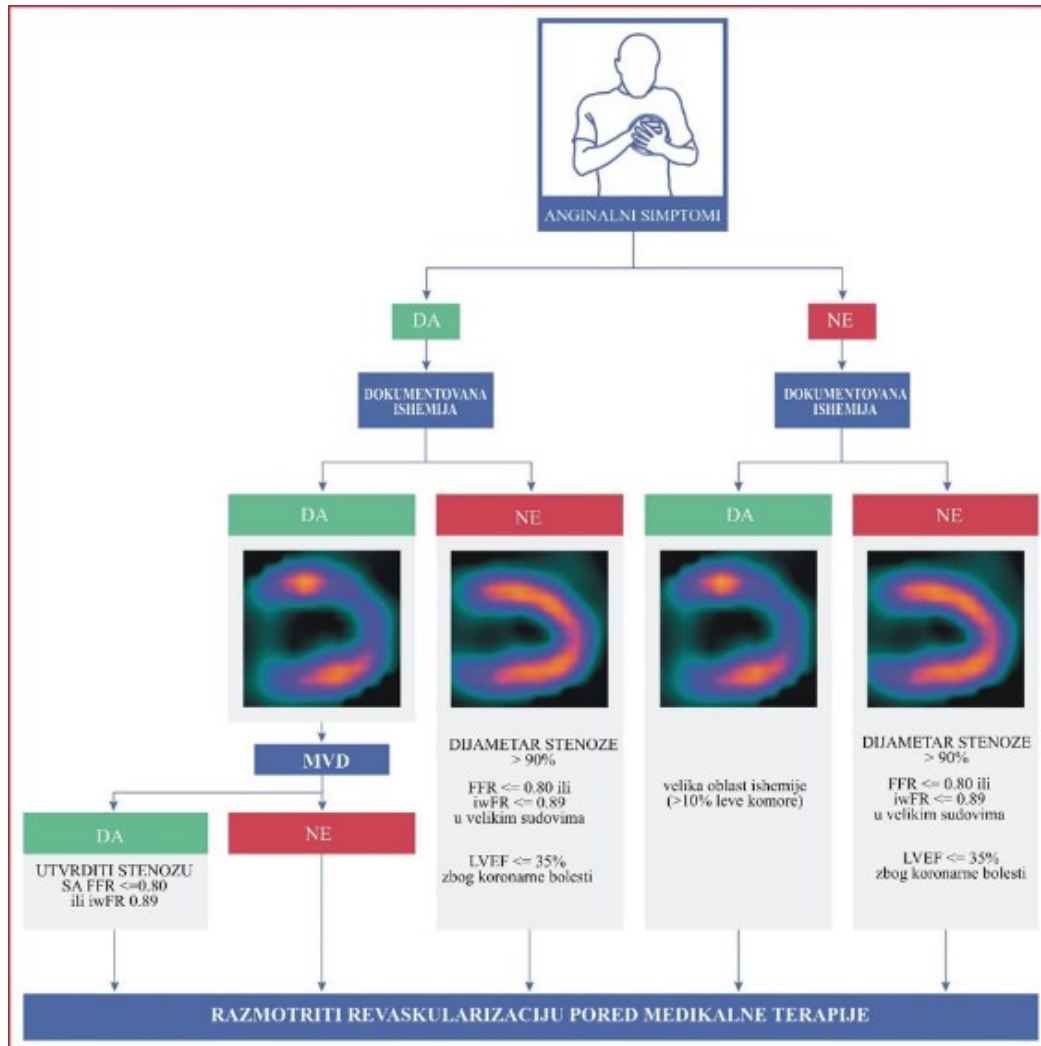
**Kombinacija anti-ishemijskih lekova i lekova koji utiču na prognozu i preživljavanje u praksi se nedovoljno primenjuju kako u svetu[110] tako i u delu Srbije -Timočkoj krajini. Takođe ne titiraju se doze za postizanje optimalnih efekata farmakološke terapije [112].** Iz kliničke prakse Ordinacije Dr Bastać prikazuje se analiza lečenja DE NOVO koronarne bolesti kod konsektivnih 101 pts . Pri prvom pregledu pacijenti , ranije vođeni ili shvaćeni kao stabilna angina pectoris , imali su farmakološku terapiju od strane ordinirajućeg lekara ili kardiologa (samo 26% imali definitivnu dijagnozu koronarne bolesti putem EKG testa fizičkim opterećenjem) prikano na TABELA 6

Tabela 6. Analiza propisanih lekova za lečenje suspektnog hroničnog koronarnog sindroma (HKS) u Ordinaciji "Dr Bastać" na 101-nom kosektivnom pacijentu 2017. godine

Antiishemijski lekovi		Lekovi koji deluju na prognozu koronarne bolesti
I linije	II linije	
65% beta blokatori (imaju i hipertenziju)	36% dugodelujući nitrati nije propisan molsidomin	48% acetil salicilna kiselina (ASA) 9% Klopidoogrel
31% Ant CA (zbog hipertenzije)	16% trimetazidin	23% statin
20% Ntg sublinvalno po potrebi	Nisu propisani: ranolazin, ivabradin, nikorandil,	61% ACE inhibitori (imaju i hipertenziju) 65% beta blokatori (imaju i hipertenziju)

**REVASKULARIZACIJA MIOKARDA (RM). Uloga koronarne revaskularizacije miokarda (RM) u lečenju hroničnih koronarnih sindroma SCENARIO 1. slika 5**

Slika 5. Uloga koronarne revaskularizacije miokarda (RM) u lečenju hroničnih koronarnih sindroma SCENARIO 1


 Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Kod pacijenata sa HKS-om optimalna medikalna terapija (promena stila života, redukcija rizik faktora i farmakološka-medikamentozna terapija, ne izjednačavati medikalnu i medikamentoznu terapiju)-OMT je ključna za smanjenje simptoma, zaustavljanja napredovanja ateroskleroze i sprečavanja aterotrombotskih događaja. Revaskularizacija miokarda (RM) igra centralnu ulogu u zbrinjavanju najtežih oblika HKS kao zadnja instanca, ali uvek kao dodatak optimalnoj medikalnoj terapiji (OMT), a bez njenog eliminisanja. Ciljevi RM su ublažavanje simptoma kod pacijenata sa anginom i / ili poboljšanje prognoze. Ove preporuke sugerise da je revaskularizacija kod pacijenata sa AP i

značajnom stenozom često terapija druge linije kada OMT nije bila uspešna. Revaskularizacija miokarda: PCI ili CABG može kod jednog manjeg broja selekcionisanih pacijenata efikasno ublažiti anginu, smanjiti upotrebu antianginalnih lekova i poboljšati sposobnost fizičkog vežbanja i kvalitet života u poređenju sa strategijom samo sa OMT. Revaskularizacija bilo PCI-em ili CABG-om takođe ima za cilj da efikasno eliminiše ishemiju miokarda i njene nepovoljne kliničke manifestacije među pacijentima sa značajnim koronarnim stenozama i za smanjenje rizik od glavnih akutnih neželjenih KV događaja uključujući AIM i kardiovaskularnu smrt. Mnogobrojne metaanalize koje upoređuju strategiju RM putem PCI sa početnom OMT kod

pacijenta sa HKS-om, pokazuju ili da nema koristi [126,127] ili revaskularizacija miokarda pruža skromnu korist [128,129] u smislu preživljavanja ili manje incidence AIM i SI. S tim u vezi, prethodne ESC smernice iz 2013 [4] su identifikovale specifične podgrupe pacijenata (zasnovane na koronarnoj anatomiji, veličini zone ishemije miokarda, faktora rizika, stanju srčane funkcije itd.) kod kojih RM može poboljšati prognozu, što ukazuje na to da u drugim podgrupama ona nema efekta. SLIKA 5 rezimira praktični pristup indikacijama za RM u HKS prema prisustvu ili odsustvu simptoma i dokumentovane ishemija miokarda neinvazivnim funkcionalnim slikovnim testovima. Međutim, odnosa rizika i koristi kod individualnog slučaja treba uvek da se vrednuje i RM se razmatra samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik. Takođe, aspekt zajedničkog timskog odlučivanja je ključan, sa potpunim informacijama datim pacijenta o očekivanim prednostima i nedostacima dve strategije, uključujući rizik od krvarenja vezan za DAPT u slučajevima revaskularizacija putem PCI. **Detaljna diskusija o najboljem izboru između modaliteta revaskularizacije PCI ili CABG za individualnog pacijenta na HEART timu je publikovana u ESC smernicama za revaskularizaciju miokarda iz 2018. godine** [131].

Uloga RM je stavljena u kontekst novijih dokaza koji se odnose na prognostičku ulogu perkutanih koronarnih intervencija (PCI) ili koronarnog arterijskog premoščavanja venskim graftom ili nativnom a. mammariom internom i drugim arterijama (CABG) u ovoj niskorizičnoj populaciji. Sada je RM rezervisana za pacijente gde postoje jaki dokazi da bi se njom poboljšala prognoza na bazi dokaza regionalne ishemije vizuelizacionim neinvazivnim testovima-perfuzionim imidžingom ili procenom FFR i iwFR [131]. Tipična konstelacija je kod pacijenta sa velikom oblašću ishemije miokarda koja odgovara stenozu glavnog stabla (left main stenosis>50%) i višesudovnoj bolesti koja uvek uključuje stenozu  $\geq 70\%$  proksimalne prednje-silazne grane leve koronarne arterije (LAD). Postoje nedvosmisleni dokazi da perkutana koronarna revaskularizacija (PCI) kod akutnih koronarnih sindroma sa ST-segment-elevacijom redukuje mortalitet u odnosu na fibrinolizu, a obe u odnosu na one gde nije urađena reperfuzija. U ostalim formama KB -hroničnim koronarnim sindromima (HKS) uloga PCI revaskularizacije je kontraverzna u smislu redukcije mortaliteta [132,133]. U najnovijoj meta-analizi 46 studija na 37 757 osoba ispitivan

je benefit PCI raznih kategorija koronarnih bolesnika, uključujući i pravu stabilnu anginu bez skorašnjeg infarkta. Kod stabilne angine pektoris, kategorije hronični koronarni sindrom PCI ne redukuje ukupni mortalitet (RR, 0.98,  $p=0.11$ ), srčanu smrt (RR, 0.89,  $p=0.33$ ) niti pojavu infarkta miokarda (RR, 0.96;  $P=0.54$ ). PCI sprečava smrt, srčanu smrt i AIM prvenstveno kod pacijenata sa nestabilnom AP. Za pacijente sa stabilnom KB, PCI ne pokazuje nikakve efekte na bilo koji od ovih ishoda. [132-134]. Međutim sada postaje evidentno da je OMT i dalje nedovoljno korišćena i u novijim studijama [132]. Mohee K. i saradnici pokazuju da je OMT ipak suboptimalna u bolesnika pred PCI a postaje optimalna tek posle PCI zbog povećane komplikacije. [132]. Argument: OMT je definitivna terapija za pacijente sa stabilnom koronarnom bolešću i niskim rizikom od KV događaja (mortalitet < 1% godišnje)

**COURAGE STUDIJA** [16,60,133,134]. **(Boden WE i saradnici, objavljena u NEJM 2007)**-inicijalna PCI sa stentom ne smanjuje rizik od smrtnog ishoda, AIM i hospitalizacije i nema prednost u stabilnoj AP prema OMT na 2287 randomizovanih pts sa poznatom značajnom stabilnom KB i dokazanom miokardnom ishemijom koji su bili samo na OMT ili OMT+PCI. Između 1999 i 2004, COURAGE (Clinical Outcomes Utilization Revascularization and aggressive Drug Evaluation) studija randomizovala 2287 pts sa objektivnim dokazom ishemije i proksimalne angiografske KB ( $\geq 70\%$  vizualne stenozе) na OMT sa ili bez PCI. Cilj i dizajn studije bio je da testira strategiju rutinske, anatomske-indikovane PCI, ako je potrebna, za neuspeh inicijalne OMT. Praćenjem od 2,5 do 7 godina (medijana 4,6 g) pokazalo je da smrt ili AIM se dešava sa istom frekvencom u obe podgrupe (HR PCI+OMT vs OMT= 1,05,  $p=0,62$ ). Nakon 4.6 godina praćenja nije bilo statistički značajne razlike među grupama za kumulativnu smrtnost i nefatalni infarkt miokarda -18,5 % vs 19%, kao i za moždani udar i hospitalizaciju zbog nove nestabilne AP. **VAŽNO:** pacijenti COURAGE studije su bili sa izraženim simptomima pri uključenju i imali značajne komorbiditete, visoku prevalencu objektivno utvrđene ishemije i ekstenzivnu angiografsku koronarnu bolest i spadali su u populaciju u kojoj se očekivao klinički benefit od PCI. Analiza podgrupa otkriva konzistentnost među klinički relevantnim subgrupama. Nema razlike samo OMT versus OMT+PCI u pogledu višesudovne bolesti, niske EF, klase III-IV angine i prisustva Dijabetes Mellitusa. Komparacijom nije bilo razlike ni u hospitalizaciji za AKS. Glavni

rezultat studije je pokazao da PCI kao inicijalna strategija u bolesnika sa stabilnom AP HKS ne redukuje smrt, AIM i ostale velike događaje (MACE), kada se doda OMT. Pacijent sa PCI imali su manje angine u prvoj i 3. godini ali ne i u 5. godini praćenja. Kao što se očekivalo inicijalno u OMT je češća bila revaskularizacija u 16,5% samo prve godine praćenja. Efikasnost OMT kod stabilne AP gde je optimalna doza betablokatora centralna komponenta je slična efektu perkutane koronarne intervencije (PCI) sa stentom (Boden, Courage, 2007). [133,134].

Komparacija između PCI i OMT (Braunwald s Heart disease, 2015- Morow D, Boden WE) [135]. n-) u smislu ranijih tehnika balon angioplastika vs medikalna terapija, pripada istoriji, sada u eri novih tehnika PCI i nove optimalne terapije lekovima. Na 16 studija oko 9000 pts, PCI vs OMT, invazivna strategija nije dala redukciju mortaliteta ili AIM, nego samo redukciju težine AP I bolji kvalitet života- QoL.

**META-ANALIZA VINDECKER-A i saradnika** objavljuje smanjenje smrti i AIM revaskularizacijom nasuprot OMT samo kod bolesnika sa HKS-om kada je izvršena revaskularizacija CABG ili lekom obloženim stentom nove generacije (DES), za razliku od balon angioplastika, metalnih BMS stentova i starih, ranijih DES [129].

**FAME 2** [130]: Statistički značajnija redukcija rizika sa PCI+OMT versus **samo OMT**, prekinuta posle 7 meseci, ali je imala značajne limitacije, nije randomizovana i nije bila duplo slepo kontrolisana studija. Ipak Xaplanteris P. I i saradnici godini ukazuju na potencijalno širi prognostički uticaj strategije revaskularizacije kada se radi ciljano sa funkcionalnom invazivnom procenom koronarne stenozе putem FFR ili iwFR. Petogodišnje praćenje FAME 2 studije potvrdilo je kliničku korist kod podgrupe pacijenata koji su posebno lečeni sa PCI uz ciljanje samo stenozе koje proizvode ishemiју (tj. FFR <0.80) plus OMT, a to je dalo značajno niže stope hitne revaskularizacije i niža stopa spontanog AIM [130] ali bez jasnog efekta na mortalitet

**ORBITA Nova studija ORBITA (randomizovana, kontrolisana, duplo slepa studija)** komparacije OMT ili angioplastike sa stentom anatomski značajnih koronarnih stenozе (PCI) u stabilnoj angini, sa lažnom invazivnom procedurom (shame) u kontrolnoj grupa, nije utvrdila prednost PCI u značajnijem poboljšanju funkcionalnog kapaciteta [125]. Studija ističe značajnu komponentu placebo na kliničke efekte i upozorava nas na zamke tumačenja krajnjih ishoda studija (end-points)

koji su podložni pristrasnosti u odsustvu lažne kontrole. Međutim, rezultati ORBITA studije ne mogu da daju definitivne smernice zbog ograničene veličine studije, kratkog vremena posmatranja do ukrštanja tretmana i nedovoljne snage za procenu kliničkih krajnjih ishoda.

**ISCHEMIA Najveća međunarodna randomizovana duplo-slepa kontrolisana studija praćenja ISCHEMIA** [137-139]

regrutovala je pacijente sa stabilnom KB sa umerenom ili ozbiljnom ishemiјom na stress testu a imala je cilj da se proceni ima li razlike u kliničkim ishodima -mortalitetu i KV morbiditetu kod bolesnika sa stabilnom hroničnom koronarnom bolešću (SKB, to jest HKS) između invazivne strategije+OMT i samo OMT. Od ukupno regrutovanih 8518 pacijenata randomizacijom je nasumično odabrano 5179 i dalje su randomizovani po vrsti tretmana: Invazivna intervencija PCI sa stentom plus medikalna terapija (n=2588) versus samo medikalna terapija (n=2591). Koronarna CT angiografija izvedena je kod većine učesnika i pregledana je od strane osnovne laboratorije kako bi se isključila stenozа glavnog stable  $\geq 50\%$ . Randomizovani učesnici imali su srednju starost od 64 godine, sa 1168 žena (22,6%) i 2122 dijabetesa (41,0%). Među 3909 učesnika randomiziranih nakon funkcionalnih imidžing stresa testa na ishemiју, procena težine ishemiје kod 3901 učesnika bila je sledeća: **teška 1748 (44,8%)**, umerena 1600 (41,0%) i blaga 317 (8,1%); **79,0% je imalo višesudovnu KB** (n = 2679 od 3390), a proksimalnu stenozу prednje silazne grane (LAD) 46,8%. Za vreme od prosečno 3,3 godine praćenja **nije bilo značajne statističke razlike između primarnih ishoda**: smrt od kardiovaskularnih uzroka, infarkta miokarda ili hospitalizacije za nestabilne angina, srčani zastoj -13.3% kod invazivne strategije u odnosu na 15,5% u grupi medikalnog lečenja (p=0.34). Ključni sekundarni ishod bila je smrt od kardiovaskularnih uzroka ili infarkt miokarda: 11.7% u rutinskoj invazivnoj grupi versus 13.9% OMT grupe (p=0.21). Ukupni mortalitet (kardiovaskularni i svi ostali uzroci): 6.4% u rutinskoj invazivnoj grupi versus 6.5% u OMT grupi (p=0.67). Periproceduralni AIM: 2,98%. Invazivni versus konzervativni odnos prema mortalitetu u bio je sličan bez obzira na stepen ishemiје (p vredost za interakciju = 0.23), što važi i za AIM. (p vredost za interakciju = 0.15). Među pacijentima sa stabilnom KB i umerenom do teškom ishemiјom na neinvazivnom vizuelizacionom stres testu, rutinski invazivni tretman je pokazao redukciju glavnih neželjenih ishoda u poređenju sa OMT.

Nema benefita od invazivne PCI terapije u pogledu složenog krajnjeg ishoda: Ukupnog, KV mortaliteta i nefatalnog infarkta miokarda.

**ACC/AHA Američki vodič za hroničnu KB [140] odvrća od korišćenja PCI ili CABG za jednosudovnu ili dvosudovnu CAD bez signifikantnog zahvatanja proksimalne LAD** u odsustvu neprihvatljive AP posle adekvatnog pokušaja vodičem usmerene OMT, posebno ako neinvazivni testovi pokazuju malu oblast vijabilnog miokarda ili nema ekstenzivne ishemijske ili redukovane EF.

### KLINIČKI SCENARIO 2.

#### **Pacijenti sa novonastalom srčanom insuficijencijom ili disfunkcijom leve komore i suspektom koronarnom arterijskom bolesti**

KB je najčešći uzrok hronične srčane insuficijencije (HSI) u Evropi. Najveći broj studija daje dokaze koji podržavaju preporuke za proučavanje pts sa ishemijskom kardiomiopatijom (CMP) - patofiziološka osnova ishemijske CMP je sistolna disfunkcija EF<40%, mada pacijenti sa HKS mogu imati i HSI sa očuvanom EF. Pacijenti sa simptomatskom HSI treba da se dijagnostikuju prema 2016 ESC vodiču za HIS [141]. Uz standardnu anamnezu, fizikalni pregled, EKG i radiografiju toraksa, u imidžing treba uključiti ehokardiografiju sa Doplerom za evaluaciju dokaza dijagnoze ishemijske kardiomiopatije sa HSI sa: **a)** redukovanom EF; **b)** graničnom (mid-range) EF; **c)** očuvanom EF uz fokalne ili difuzne ehokardiografske znake sistolne disfunkcije leve i/ili desne komore, dokaze dijasolne disfunkcije, kompenzatorne hipertrofije, funkcije zalistaka (ishemična mitralna regurgitacija) i dokaze sekundarne plućne hipertenzije [1]. Uz rutinske hematološke i biohemijske analize, posebno je važno procenjivati bubrežnu funkciju, kaliemiju i natriemiju inicijalno i u toku titracije farmakoterapije. Merenje serumskog nivoa natriuretskih peptide služi da isključi HIS, ako je nivo NT-proBNP normalan. Stepene povećanja titra BNP služi za procenu težine HIS [142]. Osnovno lečenje u klasi NYHA II-III je antianginozna ili antishemična terapija sa lekovima koji utiču na prognozu i prevenciju događaja. BB su i esencijalna komponenta u kupiranju anginoznih napada i prevenciji događaja kao i redukciji mortaliteta u HIS (Klasa I. nivo A) [142-149]. Amlodipin se može uključiti kao anti-ishemijski lek, kod onih koji ne tolerišu BB I jedini od antagonista kalcijuma se smatra se sigurnim u HIS (preporuka klase IIb nivo B) [150-151]. Takođe se preporučuju kratkodelući

nitriti sublingvalno ili transkutano flasterima. Pacijente sa simptomatskom HIS treba da se leče prema 2016 ESC vodiču za HIS [141], sa akcentom na dodavanje standardnoj terapiji novijeg leka angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (sacubitril-valsartan) [141]. Doze lekova: diuretike [152], ACEI, BB, spironolaktona ili eplerenona eventualno i ivabradine postepeno povećavati da se izbegne, hipotenzija, bradikardija, azotemija i hiperkalemia. ACEI su ključni (KLASA I, NIVO A) u asimptomatskoj disfunkciji leve komore posle infarkta miokarda i kod simptomatske HIS za popravljavanje simptoma i redukciju morbiditeta i mortaliteta [153].

Implantabilni kardioverter-defibrilator (ICD) i kardijalna resinhronizaciona terapija (CRT) [154] mogu pružiti poboljšanje simptoma i popraviti preživljavanje [154]. Miokardnu revaskularizaciju treba razmatrati u pogodnih pacijenata sa ishemijskom HIS baziranu na simptomima, koronarnoj anatomiji i dokazima aktuelne ishemijske i vijabilnosti miokarda slikovnim testovima u zonama akinezijske cikatriksa, putem multidisciplinarnog tima. Miokardnu revaskularizaciju se preporučuje kada anginozne tegobe i/ili dispneja perzistiraju uprkos optimalnoj antianginoznoj terapiji (KLASA I, nivo dokaza A).

### **U GRUPU PACIJENATA SA DUGOTRAJNOM Dg HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA SPADAJU:**

#### **KLINIČKI SCENARIO 3. ASIMPTOMATSKI I SIMPTOMATSKI PACIJENTI SA STABILIZOVANIM SIMPTOMIMA DO 1 GODINE PROTEKLE POSLE AKS ILI KORONARNE REVASKULARIZACIJE.**

#### **KLINIČKI SCENARIO 4: ISTO SAMO NAKON GODINU DANA)**

Zajedničko za obe grupe, klinički scenario 3 i 4 je doživotni tretman i praćenje [1]. Klinički tok može biti povoljan za duži period. Ipak, kod pacijenata sa HKS mogu se razviti različite KV komplikacije: episode de novo AKS, komplikacije usled terapijskih postupaka zbog KB ili zbog interakcija sa komorbiditetima. Rizik od komplikacija postoji i u asimptomatskih pacijenata pa se procena rizika mora primeniti i na simptomatske i na asimptomatske pacijente. Zato je razvijen i **validiran rizik skor** baziran na biomarkerima 2017. godine [155].



### KLINIČKI SCENARIO 3

#### ASIMPTOMATSKI I SIMPTOMATSKI PACIJENTI UNUTAR 1 GODINE OD AKS ILI REVASKULARIZACIJE

Posle revaskularizacije ili stabilizacije AKS unutar godinu dana, pacijent mora biti budno praćen zbog povišenog rizika od komplikacija i potrebe podešavanja farmakološkog tretmana [35]. Preporuka je najmanje dve posete lekaru u prvoj godini praćenja, dok oni sa sistolnom disfunkcijom LK pre revaskularizacije ili posle AKS, treba da se jave na kardiološki pregled za 8-12 nedelja posle AKS ili revaskularizacije. Srčana funkcija se može poboljšati putem oporavka ošamućenog (stunning) ili hibernizovanog miokarda putem revaskularizacije a na osnovu rezultata ADVISE II studije invazivnom procenom da li su epikardne koronarne stenozе uzrok ishemiје putem iwFR [52,53]. Međutim može doći i do pogoršanja zbog konkomitantnih KV poremećaja (valvularne bolesti, infekcije, aritmije i dr) i te poremećaje treba identifikovati i lečiti. Neinvazivna procena posle revaskularizacije može se razmatrati radi isključenja rezidualne ishemiје ili dokumentovanja referentnog nalaza ishemiје radi planiranja intenziviranja lečenja i daljeg periodičnog praćenja [1].

### KLINIČKI SCENARIO 4.

#### ASIMPTOMATSKI I SIMPTOMATSKI PACIJENTI VIŠE OD 1 GODINE PROTEKLE OD AKS ILI REVASKULARIZACIJE.

Jednom godišnje je potrebna evaluacija pacijenta od strane kardiologa, čak i kada je pacijent bez tegoba. Preporuka je godišnji klinički pregled i procena pridržavanja farmakoterapiji i nefarmakološkim merama uz **određivanje profila rizika putem skorova rizika**. Laboratorijske analize: lipidni profil, bubrežna funkcija, krvna slika i srčani biomarkeri treba da se izvrše na svake dve godine [1,45]. Povišeni marker inflamacije hsCRP jee udružen povišenim rizikom za neželjene događaje. Von Willebrandt factor, interleukin-6 i NTpro BNP su prediktori ishoda [25]. I ostali biomarkeri za pts sa HKS imaju prognostički značaj: srčana frekvenca, hemoglobin, broj leukocita [156]. Multipli biomarker skorovi su pokazali prognostički značaj: kombinujući: hsCRP, fibrin degradirajuće produkte i heat shock protein 70; [157]. Za pacijente sa pogoršanim rizikom skorom tokom praćenja opravdano je intenzivirati terapiju i dijagnostičku re-evaluaciju, mada za terapiju vođenu rizikom skorom još nije dokazano da poboljšava prognozu. Dvanaestokanalni EKG

treba da bude deo svakog kontrolnog pregleda da bi se registrovala srčana frekvenca i ritam i radi detekcije promena koje upućuju na simptomsku ishemiју/infarkt miokarda i evaluacije PR, QRS i QT intervala. Bilo bi korisno ehokardiografski proceniti sistolnu i dijasolnu funkciju LK, stanje valvula, srčanih dimenzija i volumena u očigledno (prividno) asimptomatskih pacijenata na 3 do 5 godina. [1,52,53]. U slučaju neobjašnjene redukcije sistolne funkcije leve komore, posebno regionalne, bilo bi od koristi uraditi imidžing koronarne anatomije. Takođe treba tragati za asimptomatskom, silent ishemiјom u prividno asimptomatskih pacijenata putem periodičnih stress imidžing testova [1,52].

### KLINIČKI SCENARIO 5.

#### PACIJENTI SA ANGINOM PEKTORIS I SUSPEKTNOM VAZOSPASTIČKOM ILI MIKROVASKULARNOM BOLEŠĆU.

**Angina bez opstruktivne bolesti u epikardnim koronarnim arterijama (engl INOCA).** U kliničkoj praksi je primećen nesklad između nalaza koji se tiču koronarne anatomije, prisustvo simptoma i rezultata neinvazivnih testova se često javljaju [13]. Ovi pacijenti zaslužuju pažnju, jer su AP sa neobstruktivnom KB povezana sa povećanim rizikom od neželjenih kliničkih događaja [14,15]. Nizak dijagnostički doprinos ICA može se objasniti prisustvom: (1) blaga stenozа ili difuzno koronarno sužavanje, sa potcenjenim funkcionalnim značajem; (2) poremećaji mikrocirkulacije; (3) dinamičke stenozе epikardijalnih sudova uzrokovane koronarnim spazmom ili intramiokardijalnim mostovima koje nisu očigledne tokom CTA ili ICA. Intrakoronarno merenja pritiska je korisno u rešavanju u prvom slučaju. Pri dijagnostičkoj obradi, pacijenti sa anginom i / ili miokardijalnom ishemiјom koji imaju koronarne stenozе sa neishemijskim vrednostima FFR ili iwFR mogu takođe biti označene kao neobstruktivne bolesti epikardnih koronarnih arterija. **Prisustvo jasno određenih anginoznih simptoma i patološki nalaz neinvazivnih testova kod pacijenata sa normalnim koronarnim epikardnim arterijama trebalo bi da dovode do sumnje na neobstruktivni uzrok ishemiје.** Često i uglavnom kao rezultat upornosti simptoma, pacijenti sa anginom i bez opstruktivne KB prolaze višestruke dijagnostičke testove, uključujući ponovljeni koronarni CTA ili ICA, koji doprinose do povećanih troškova zdravstvene zaštite [158]. Važno je naglasiti da se u

svakodnevnoj praksi često dešava značajna diskrepanca između nalaza koronarne anatomije, prisustva simptoma, i rezultata neinvazivnih testova. Dijagnostički putevi koji istražuju mikrocirkulacijske ili vazomotorne koronarne poremećaje često se ne sprovedu pa je konačna dijagnoza podržana dokazima retko sprovedena. Zahvaljujući tome, zabrinutost pacijenta i depresija nije retka u ovoj kliničkoj populaciji [159]. CorMicA randomizovani kontrolisana studija iz 2018. godine ustanovila je kod pacijenata sa neobstruktivnom koronarnom bolešću, putem prilagođenog lečenja vođenim rezultatima intrakoronarnog ispitivanja: rezerva koronarnog protoka (CFR), mikrocirkulatorni otpor i ispitivanje acetilholinskim testom rezultirali su značajnim smanjenjem anginoznih simptoma u poređenju sa konvencionalnim, medicinski tretmanom [160].

### **Mikrovaskularna angina**

Pacijenti sa mikrovaskularnom anginom tipično imaju tegobe u grudima na napor, pozitivan test na ishemiju, bilo EKG TFO ili neinvazivnim vizuelizacionim testovima, bez opstruktivne KB ili sa blagom do umerenom stenozom (40- 60%) epikardnih koronarnih arterija, što se otkriva putem ICA ili CTA i ove stenozе se smatraju funkcionalno neznačajnim. Na mikrovaskularno poreklo angine se obično posumnja nakon isključenja opstruktivne koronarne epikardne stenozе, tokom dijagnostičke obrade pacijenata sa dokazanom miokardnom ishemijom na EKG TFO testu. **Regionalne nenormalnosti kretanja zida se retko razvijaju tokom vežbanja ili stresa kod pacijenata sa mikrovaskularnom anginom.** Neki pacijenti mogu imati mešoviti oblik angine mikrovaskularna + vazospatična, s povremenim epizodama u mirovanju, posebno povezanim sa izlaganjem hladnoći. Sekundarna mikrovaskularna angina, bez opstruktivne KB, može biti posledica srčanih ili sistemskih stanja, uključujući one koje izazivaju hipertrofiju LV-a (kao što je hipertrofična kardiomiopatija, aortna stenozа i hipertenzivna bolest srca) [161] ili upala (kao što su miokarditis ili vaskulitis) [162]. **Stratifikacija rizika kod mikrovaskularne AP je dosta kompleksna.** Prisustvo mikrocirkulacijske disfunkcije kod pacijenata sa HKS povlači za sobom goru prognozu nego što se prvobitno mislilo, bazirano na najnovijim dokazi zasnovani na praćenju pacijenata sa objektivnim poremećajima u mikrocirkulaciji dokazanih invazivnim ili neinvazivnim tehnikama. [163-167]. Disfunkcija mikrocirkulacije prethodi razvoju epikardnih koronarnih lezije, posebno kod žena i povezane

su sa oštećenjima i nepovoljnim ishodom događajima. Među pacijentima sa dijabetesom koji su podvrgnuti dijagnostičkoj obradi, one bez opstruktivne epikardijalne bolesti, ali sa nenormalnom koronarnom rezervom protoka (CFR) imaju slično lošu dugoročnu prognozu kao i oni sa opstruktivnom epikardijalnom bolesti [165]. Kod pacijenata sa značajnom KB sa signifikantnom stenozom na FFR-u  $\leq 0.80$ , prisustvo nenormalnog CFR-a <2,0 je povezano sa dodatnim pogoršanjem i značajnijim brojem neželjenih događaja posebno kada je indeks mikrocirkulatorne rezistencije (IMR) takođe nenormalan [166].

Treba razmotriti mogućnost mikrocirkulacijskog porekla angine kod pacijenata sa jasnom anginom, nenormalnom neinvazivnim funkcionalnim testovima i koronarnim aretrijama koje su ili normalne ili sa blagim stenozama, koje se smatraju funkcionalno neznačajnim na ICA ili CTA. Jedan od izazova u obavljanju sveobuhvatne procene mikrovaskularne funkcija je testiranje dva glavna mehanizma disfunkcije odvojeno:

#### **1. Oslabljena mikrocirkulatorna**

**provodljivost** (ili povećana Mikrocirkulatorna rezistencija)

i

#### **2. Arteriolarne disregulacije** [168-170].

Ipak, treba raščistiti koji je od ova dva puta od kritične važnosti za izbor farmakološkog tretmana za minimizovanje simptoma ovih pacijenta. [160]. Oslabljena ili poremećena mikrocirkulatorna konduktivnost može se dijagnostikovati merenjem koronarne rezerve protoka (CFR) ili minimalne mikrocirkulatorne rezistencije. CFR se može meriti neinvazivno transtorakalnom kolor i pulsnom Doppler ehokardiografijom [vizuelizacijom I merenjem brzine protoka bazalno I uz vazodilatirni test adenozinom ili dipiridamolom] [171] kao I magnetnom rezonancom (indeks perfuzije miokarda ili PET-om, što je manje dostupno). **Mikrocirkulatorna rezistencija** se može izmeriti u laboratoriji za kateterizaciju kombinovanjem intrakoronarnog pritiska sa podacima zasnovanim na termodiluciji (za izračunavanje IMR) ili doplerom brzina protoka (za izračunavanje hiperemičke mikrovaskularne otpornosti ili HMR) [172,173]. Odluka o abnormalnoj mikrocirkulaciji se donosi kada vrednost **indeksa mikrocirkulatorne rezistencije** bude veći od 25 jedinica (IMR >25 J) ili **CFR <2,0**. Suprotno tome, dijagnoza arteriolarne disregulacije zahteva procenu endotelne funkcije u koronarnoj mikrocirkulaciji selektivnom intrakoronarnom infuzijom

acetilholina. Acetilholin je endotelni zavisan vazodilatator koji deluje direktno na ćelije glatkih mišića arteriola i izaziva **paradoksalnu arteriolarnu vazokonstrikciju - mikrovaskularni spazam disfunkcionalnog vaskularnog endotela ili abnormalnu funkciju ćelija glatkih mišića** [174]. Ovaj arteriolarni odgovor na acetilholin izaziva anginalne simptome sa ili bez istovremenih ishemijske promene EKG-a i smanjenja koronarne brzina protoka krvi, ako se rade istovremeno doppler merenja. Tonometrija perifernog pulsa tokom reaktivne hiperemije može biti takođe otkrivaju nenormalnu sistemsku endotelnu funkciju kod pacijenata sa AP i ne-opstruktivnom KB [175].

#### **Vasospastična angina**

Na vazospastičnu angina treba posumnjati kod pacijenata sa AP kada se simptomi javljaju uglavnom u mirovanju, uz zadržanu toleranciju na napor. Verovatnoća vazospastične angine povećava se kada napadi prate cirkadijanski obrazac, sa više epizoda noću i u ranim jutarnjim časovima. Pacijenti su često mlađi i imaju manje faktora KV rizika nego pacijenti koji imaju AP na napor, osim što su najčešće pušači cigareta [176]. Koronarni vazospazam je suspektan i kod pacijenata sa prolaznim koronarnim stentovima i upornom AP. [177-178]. Dijagnoza vazospastične AP zasniva se na otkrivanju prolaznih ishemijskih promena depresije ili elevacije ST segmenta tokom napada angine (obično pri odmoru rest AP). Pacijenti sa Prinzmetalovom AP predstavljaju posebnu podgrupu gde AP u mirovanju prati prolazna elevacija ST-segmenta [176-179]. Ova elevacija ST na EKG-u je u korelaciji sa proksimalnom okluzijom vazospazmom. Kako je većina napada vazospastične AP samoograničavajuća, teško je registrovati bez višednevnog ambulatornog Holter monitoringa 12-kanalnim zapisom. Pojava promena segmenta ST pri normalnom puls podržava verovatnoću ishemijske miokarda prouzrokovane spazmom. Kod pacijenata sa sumnjom na vazospastičnu AP i dokumentovanim EKG promenama, koronarna CTA ili ICA je važna da isključi prisustvo fiksnih koronarna stenoza. Angiografska dokumentacija koronarnog spazma zahteva upotrebu provokacionog testa u laboratoriji za kateterizaciju. S obzirom na nisku osetljivost hiperventilacionog testa i testa hladnom vodom, intrakoronarna primena acetilholina ili ergonovina tokom ICA su preferirani provokativni testovi. [176-179]. 176. Oba farmakološka sredstva su sigurna, pod uslovom da se selektivno ubace u leve ili desne koronarne

arterije i taj aktivirani spazam se lako kontroliše intrakoronarnim nitratima. Mali procenat pacijenata može razviti ventrikularna tahikardija / ventrikularna fibrilacija ili bradiaritmija tokom provokativni test (3,2 i 2,7% respektivno), sličan onome tokom spontanih napada spazma (7%) [180]. Intravenozno davanje ergonovina za neinvazivne testove je kontarindikovano zbog rizika od izazivanja dugotrajnog spazma u više koronarnih arterija što može biti vrlo teško kupiranje i može biti fatalno. **Provokativni test za koronarni spazam smatra se pozitivnim kada izazove: (1) anginalne simptome, (2) ishemijske promene EKG-a i (3) tešku vazokonstrikciju epikardne koronarne arterije.** Ako test ne uspe pokretanje sve tri komponente, to bi trebalo smatrati dvosmislenim [176]. Razvoj AP kao odgovor na injekcije acetilholina u odsustvo angiografski evidentnog spazma, sa ili bez pratećih EKG promena ST-segmenta mogu ukazivati na mikrovaskularni spazam i često se primećuje kod pacijenata sa mikrovaskularnom AP [179]. Kod pacijenata sa epikardijalnim ili mikrocirkulacijskim vazomotornim poremećajima, CCB i dugodelujućim nitratima (LAN) predstavljaju tretman izbora, pored kontrole KV faktora rizika i promene načina života. Nifedipin se pokazao efikasnim u smanjenju koronarnog spazam povezanim sa implantacijom stenta. Kod svih pacijenata sa vazospastičnom anginom treba postići optimalnu kontrolu rizik faktora, posebno prekid pušenja i primena aspirina. **Isključiti lekove koji mogu biti uzrok vazospazma -zloupotrebu kokaina ili amfetamina.** Hronični preventivni tretman vazospastične angine je uglavnom baziran na većim dozama antagonist kalcijuma. Prosečne doze ovih lekova verapamil ili diltiazem od 240 do 360 mg/dan ili nifedipin od 40 do 60 mg uobičajeno preveniraju spazam u oko 90% bolesnika. Nekada se moraju, radi prevencije spazama, dati visoke doze kalcijum antagonist: do 960 mg dan Verapamila ili Diltiazema odnosno do 100 mg /dan Nifedipina.. Nekim bolesnicima treba dodati dugodelujuće nitrate. Beta-blokatore treba izbeći, jer mogu pojačati spazam zbog toga što blokiranjem beta vazodilatatornih efekata prevladuje vazokonstrikcija neblokiranom alfa receptorima. Oko 10% bolesnika su refrakterni na ovo lečenje, pa se retko može indikovati dodavanje gvanetidina ili klonidina. Implantacija stenta na mestu spazma i bez stenoze te hirurška ili hemijska simpatektomija su krajnje mere.

### KLINIČKI SCENARIO 6. ASIMPTOMATSKE OSOBE U KOJIH JE KB OTKRIVENA NA SKRININGU.

U nastojanju da snizi veliko incidence koronarnih naprasnih smrti kod asimptomatskih odraslih osoba, brojna izučavanja faktora rizika i pokazatelja rizika, kao i stres testovi, često se izvode kao skrining ispitivanja. Evropske smernice za prevenciju KVB u 2016. godini u kliničkoj praksi detaljno su se usredsredili na ova pitanja. [15]. Uopšteno, preporučuje se upotreba sistema za procenu rizika kao što je ESC SCORE. Osobe sa porodičnom istorijom preuranjene KB treba da se pregledaju na porodičnu hiperholesterolemiju. Koronarni kalcijum skor, indeks ABI i Kolor dopler ehosonografija karotidnih arterija u otkrivanje plaka može pružiti korisne informacije o aterosklerotskom riziku kod odabranih pacijenata. Rutinska upotreba biomarkera ili vizuelizacionih testova za KB se ne preporučuje. Novi biomarkeri imaju rastuću prediktivnu vrednost u odnosu na klasične, ali neto poboljšanje reklasifikacijerizika je i dalje samo skromno (7.18%) upoređeno, na primer, sa koronarnom kalcijumskim skorom, koji ima neto poboljšanje reklasifikacije 66%. **Samo osobe sa velikim rizikom od događaja trebaju biti uzeti u obzir za dalje neinvazivno ili invazivno ispitivanje.** Nema podataka o tome kako da se tretiraju asimptomatski ispitanici sa pozitivnim testom na KB izvan preporuka navedenih u ovim smernicama. Međutim, principi stratifikacije rizika, kako je gore opisano za simptomatske pacijente, takođe se odnose na ove osobe. Važno je znati da nema podataka koji su pokazali poboljšanu prognozu nakon odgovarajućeg zbrinjavanja zasnovanog na novim biomarkerima. Važno je napomenuti da su pacijenti oboleli od karcinoma i oni koji su u toku lečenje raka, hroničnih inflamatornih i sistemskih autoimunih bolesti zaslužuje intenzivniju evaluaciju rizika. Osobe čija zanimanja uključuju javnu sigurnost (npr. piloti ili vozači kamiona ili autobusa, radnici) ili profesionalni sportisti, obično se podvrgavaju periodičnim testiranjima radi procene EKG testom TFO i procene mogućih srčanih bolesti, uključujući KB, mada nema dovoljno podataka koji bi to opravdali. Međutim, ove evaluacije mogu se izvršiti iz medicinsko-pravnih razloga. Prag za obavljanje vizuelizacionog stress testa na KB kod takvih osoba je niži nego kod prosečnog pacijenta.

### REFRAKTORNA ANGINA PEKTORIS (RAP)

RAP kao oblik hroničnog koronarnog sindroma (HKS) se definiše kao hronično stanje izazvano klinički ustanovljenom reverzibilnom ishemijom u prisustvu KB, koje se ne može adekvatno kontrolisati kombinacijom medikalne terapije, angioplastike sa stentingom (PCI) ili hirurškom koronarnom revaskularizacijom (CABG) [1, 120]: Dolaze u obzir sledeće opcije lečenja:

- 1- Forsirana eksterna kontrapulzacija (EECP) treba da se uzme u obzir za olakšanje i minimizovanje tegoba u bolesnika sa AP Refrakternom na optimalnu farmakološku terapiju i revaskularizacionu strategiju
- 2-Transkutana električna stimulacija nerva (TENS) se može koristiti da bi se ublažili simptomi refraktorne AP na optimalnu farmakoterapiju i revaskularizacionu strategiju
- 3-Stmulacija kičmene moždine (SCS) se može koristiti da bi se ublažili simptomi refraktorne angine na optimalnu farmakol Th i revaskularizacionu strategiju
- 4-Transmiokardna revaskularizacija (TMR) nije indikovana u pacijenata sa simptomima refraktorne angine na optimalnu farmakološku Th i revaskularizacionu strategiju

**BUDUĆE PERSPEKTIVE HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA HKS** - Citat iz Braunaldovog udžbenika kardiologije, autori Dejvid Morou, Dž. J. A. De Lemos I Vilijam Boden [135]:

Naše razumevanje HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA (HKS), kako uzroka, optimalnog pristupa tako i lečenja, kontinirano se razvija.

1. Kompleksni i verovatno heterogeni uzroci ishemije miokarda zahtevaju kontinuirano multidisciplinarno istraživanje putem eksperimentalnih studija iz genetike, molekularne biologije, biohemije, morfoloških i funkcionalnih aspekata koronarne cirkulacije, te patološke morfologije i patofiziologije ishemije miokarda, što zatim treba potvrditi u randomizovanim duplo-slepim kontrolisanim kliničkim studijama sa dovoljnom statističkom snagom da se iznedre nove smernice za precizniju i jednostavniju dijagnostiku i efikasnu terapiju HKS. Danas se konfrontiramo sa suštinskim podacima koji su izazov paradigmi da Ishemijska KB zahteva kritičnu koronarnu aterosklerozu subepikardne koronarne arterije ili drugu strukturnu bolest srca koja rezultuje u dramatičnom povećanju potrošnje kiseonika. Preklinički,

translacioni i klinički epidemiološki podaci demonstriraju anomalije u funkciji koronarne arterije, koji mogu da dovedu do ishemije miokarda u odsustvu aterosklerotske opstrukcije.

2. Ipak, do sada, lečenja predložena za ovaj važni sindrom-HRONIČNI KORONARNI SINDROM su se pokazala nedovoljnim. Dodatni uvid u patobiologiju ishemije mogao bi dovesti do novih pravaca u lečenju.
3. Inicijalni pristup vodičem usmerene sekundarno-preventivne terapije i koronarne revaskularizacije, kada je neophodno, jeste najbolji pristup za većinu pacijenata sa HKS. Postoje podgrupe pacijenata sa indikatorima visokog rizika za koje bi koronarna revaskularizacija miokarda trebala da bude logična. **Ipak, klinička kontradikcija I nedoumica ostaje u pogledu da li takve pacijente, uključujući one sa umerenom ili teškom ishemijom na neinvazivnom testu, treba rutinski podvrgnuti koronarnoj revaskularizaciji miokarda u odsustvu simptoma refrakternosti na optimalnu preventivnu I farmakološku terapiju (OMT).**
4. Definitivni dokazi za zbrinjavanje pacijenata sa stabilnim HKS i ostalih posledica ishemije, posebno disfunkcije leve komore i mitralne ishemijske regurgitacije, ostaju još uvek nekompletni. Po našem mišljenju, kompletna revaskularizacija miokarda, obično hirurška -CABG, ostaje razumna opcija za pacijente sa višesudovnom KB, disfunkcijom LK i vijabilnim miokardom, posebno kad postoji objektivni dokaz ishemije. Ipak, neke skorašnje studije taj stav dovode u pitanje. Uprkos našem dobrom iskustvu sa HKS, na važna pitanja nema odgovora [135].

#### ZAKLJUČAK:

Pažljiva i studijska evaluacija anamneze, uključujući karakterizaciju anginalnih simptoma i procenu rizik faktora i manifestacija kardiovaskularnih bolesti, kao i odgovarajući fizikalni pregled i osnovno dopunsko, bazično ispitivanje je esencijalno za dijagnozu hroničnih koronarnih sindroma. Ako samo kliničkom evaluacijom ne može da se isključi opstruktivna koronarna arterijska bolest (srednja pre-test

verovatnoća) kao inicijalni test za isključenje ili postavljanje dijagnoze hroničnih koronarnih sindroma (klinički scenario 1) treba koristiti neinvazivne dijagnostičke funkcionalne vizuelizacione testove fizičkim ili farmakološkim opterećenjem ili anatomsku vizuelizaciju putem koronarne CT angiografije. Izbor inicijalnog neinvazivnog dijagnostičkog testa je zasnovan na pretest verovatnoći za opstruktivnu koronarnu bolest (PTP), kliničkoj verovatnoći iste, karakteristika i dostupnosti testa. Za odluku o revaskularizaciji treba uraditi i anatomsku i funkcionalnu evaluaciju. Zahteva se bilo neinvazivna ili invazivna funkcionalna evaluacija za procenu veličine ishemije miokarda udružene sa angiografskom stenozom koronarne arterije, osim za stenoze vrlo viokog stepena (>90% stenoze dijametra). Procena rizika za neželjene događaje i mortalitet služi da odredi za koje pacijente sa HKS se predviđa prognostička korist od revaskularizacije. Procena funkcije leve komore ehokardiografijom je obavezni deo stratifikacije rizika. Pacijenti u velikom riziku od neželjenih događaja se podvrgavaju invazivnom ispitivanju zbog razmatranja revaskularizacije, čak i kad su asimptomatski. Primena zdravog načina života smanjuje rizik od naknadnih KV događaja i smrtnosti i uvek je uključena u program odgovarajućih mera i terapije sekundarne prevencije. Kliničari bi trebalo da savetuju i podstaknu neophodne promene načina života pri svakom kliničkom susretu sa pacijentima. Kognitivno-bihejvioralne psihološke intervencije kao što su podrška pacijentima da postave realne ciljeve, samokontrola, planiranje sprovođenja promena, suočavanje sa teškim situacijama, prilagođavanje životnoj sredini i uključivanje socijalne podrške jesu efektivne intervencije za promenu ponašanja. Multidisciplinarni timovi mogu pružiti pacijentima podršku za promenu ka zdravom načinu života i uputiti ga na izbegavanje rizika i rizičnog ponašanja. Anti-ishemijsko lečenje mora biti prilagođeno pojedinačnom pacijentu na osnovu komorbiditeta, istovremene terapije, očekivane tolerancije i pridržavanja terapiji ali i sklonosti pacijenta. Izbor anti-ishemijskih lekova za lečenje HKS-a treba da bude prilagođen srčanoj frekvenci, krvnom pritisku I funkciji leve komore. Beta blokatori i /ili antagonisti kalcijuma ostaju lekovi prve linije kod pacijenata sa HKS-om. Antitrombotska terapija je ključni deo sekundarne prevencije kod pacijenata sa HKS-om i zahteva pažljivo razmatranje. Pacijentima sa prethodnim infarkt miokarda, sa ili bez revaskularizacije, koji su pod visokim

rizikom od ishemijskih događaja i niskim rizikom od teškog ili fatalnog krvarenja, trebalo bi razmotriti dugotrajnu (i posle 12 meseci) dvostruku antitrombocitnu terapiju (DAPT) sa aspirinom ili bilo inhibitorom P2I12 ili rivaroksabanom s vrlo malim dozama, osim ako nemaju indikaciju za oralnom antikoagulantnom terapijom (OAK) kao što je prisustvo atrijalne fibrilacije (AF). Statini se preporučuju svim pacijentima sa HKS-om, bez obzira na nivo LDL holesterola. ACE inhibitori (ili ARB) se preporučuju u prisustvu srčane insuficijencije (SI), dijabetesa ili hipertenzije i treba da se razmotre kod svih visokorizičnih pacijenata. Inhibitori protonske pumpe preporučuju se kod pacijenata koji primaju aspirin ili kombinaciju antitrombotske terapije koji su pod visokim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. Treba uložiti napore da se pacijentima objasni važnost redovnog uzimanja propisanih lekova, što je zasnovano na dokazima da redovno pridržavanje lečenju sprečava neželjene događaje, oslobađa pacijenta od bolova i popravljaja kvalitet života. Ponovljena terapijska edukacija pacijenata je od suštinskog značaja za svaki klinički susret. Pacijenti sa dugogodišnjom dijagnozom HKS trebalo bi da periodično posećuju lekara radi procene mogućih promena statusa rizika, pridržavanja ciljeva lečenja i razvoja komorbiditeta. Preporučuje se ponavljano izvođenje testova fizičkim ili farmakološkim opterećenjem, najbolje vizulizacionih stresa testova ili invazivne koronarografije s funkcionalnim testiranjem u slučaju pogoršanja simptoma i / ili povećanog statusa rizika. Procena funkcije i dimenzija srčanih šupljina, miokarda i zalistaka, kao i funkcionalni test za odbacivanje značajne asimptomatske(silent) ishemije miokarda, treba da se razmotre svakih 3–5 godina kod asimptomatskih bolesnika sa dugogodišnjom

dijagnozom HKS. Procena koronarne vazomotorne funkcije treba da se razmotri kod pacijenata bez opstruktivne koronarne bolesti ili sa neznajnom epikardijalnom koronarnom bolesti koji imaju objektivne dokaze ishemije miokarda. Ciljevi lečenja hroničnih koronarnih simptoma (HKS): poboljšanje prognoze tj. smanjenje mortaliteta putem smanjenja rizika za progresiju ateroskleroze i sprečavanje akutnih koronarnih događaja i naprasne smrti te minimizovanje simptoma sa poboljšanjem kvaliteta života. Treba uložiti napore da se pacijentima objasni važnost preporuka-smernica i uputstava zasnovanih na dokazima za pridržavanje lečenju.

**Svim bolesnicima sa stabilnom koronarnom bolesti potrebna je promena životnog stila, redukcija rizik faktora i farmakološka terapija ali svi bolesnici sa stenozama koronarnih arterija nemaju benefit od revaskularizacije, koji zavisi od veličine ishemije i načina anatomskog zahvatanja koronarnih arterija. Optimalna medikalna terapija je definitivna terapija za pacijente sa stabilnom koronarnom bolesti i niskim rizikom od kardiovaskularnih događaja.** Revaskularizacija i optimalna medikalna terapija treba da se smatraju kao komplementarni a ne kompetitivni tretmani.

Kod bolesnika sa HKS sa visokim rizikom gde je mortalitet >3% godišnje ili AP refrakternom na OMT potreban je dokaz ishemije putem testa fizičkim ili farmakološkim opterećenjem, najbolje stres ehokardiografijom radi određivanja veličina ishemije na stres eho testu I anatomski procena radi utvrđivanja načina zahvatanja koronarki, da bi se indikovala revaskularizacija koja dovodi do kliničkog benefita.

## LITERATURA:

1. Juhani Knuuti (Chairperson), William Wijns (Chairperson), Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F. Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* 2019;00, 1-71. ESC guidelines doi:10.1093/eurheartj/ehz425
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of ESC Guidelines. the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39:119-177.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:267-315.
4. Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach, Felicita Andreotti, Chris Arden, Andrzej Budaj et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 2013; 34:2949-3003.
5. Bastać D, Milošević A, Radulović N, et al. Incidenca i karakteristike akutnog infarkta miokarda u Zdravstvenom centru Zaječar u periodu 1980-2000. *ČASOPIS URGENTNE MEDICINE* 2002; Suppl 1:4-5.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37:2315-2381.
7. 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.
8. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, et al. 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.
9. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014; 35:1101-1111.
10. 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.
11. 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 in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:11-19.
12. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, et al. NOVEL Investigators. Beneficial effects of longacting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: the NOVEL study. *Eur Heart J* 2016; 37:2713-2721.
13. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78:2779-2801.
14. A De Vita A, Milo M, Sestito A, Lamendola P, Lanza GA, Crea F. Association of coronary microvascular dysfunction with restenosis of left anterior descending coronary artery disease treated by percutaneous intervention. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 14; 219:322-325.
15. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, Højberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehested T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2018; 40:1426-1435.
16. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, et al. COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1348-1358.
17. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier -the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017; 377:1309-1312.
18. 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.
19. Booth JN III, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014; 113:1933-1940.
20. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V et al. GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168:2194-2204.
21. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008; 156:292-300.
22. Bastać D. Novi aspekti dijagnostičke i prognostičke procene stabilne koronarne bolesti –revidirani dijagnostički i prognostički algoritmi u 3 koraka. Zbornik abstrakta simpozijuma: STABILNA KORONARNA BOLEST-Šta novo donosi evropski vodič 2013, Zaječar, 2014.god, strana 6-16.
23. Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, Marber MS. 'Warm-up Angina': harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart* 2014; 100:106-114.
24. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108:1263-1277.
25. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95:2037-2043.
26. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol* 1997; 80:1395-1401.
27. Dušan Bastać. Uticaj veličine QRS skora na težinu ventrikularnih aritmija u akutnoj fazi infarkta miokarda. *Timocki Med. Glasnik* 1989; 14:229-233.
28. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1909-1911.
29. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012; 30:1042-1047.



30. Raščanin Anastasija, Arandelović Ivana, Bastać Mila, Bastać Dušan. Uticaj metaboličkog sindroma na strukturne anomalije, sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore određivanu ehokardiografijom u bolesnika sa atrijskom fibrilacijom. *Timočki medicinski glasnik* 2017; 42(3):132-138.
31. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci et al. CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:1051-1060.
32. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350-1358.
33. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 20:574-581.
34. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32:1316-1330.
35. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24:532-540.
36. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, Coles A, Jang J, Krishnam M, Douglas PS, Hoffmann U. PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 136:1993-2005.
37. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, et al. CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:2533-2540.
38. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; doi: 10.1093/ehjci/jez054.
39. Versteyle MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2011; 18:904-911.
40. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, Patel MR, Granger CB, Kostis J, Mark DB, Lee KL, Udelson JE; Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2:400-408.
41. Jensen JM, Voss M, Hansen VB, Andersen LK, Johansen PB, Munkholm H, Norgaard BL. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis* 2012; 220:557-562.
42. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomized controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504.
43. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012; 367:991-1001.
44. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213-224.
45. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39:3322-3330.
46. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2816-2821.
47. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, Huang M, Pencina M, Mark DB, Heitner JF, Fordyce CB, Pellikka PA, Tardif JC, Budoff M, Nahhas G, Chow B, Kosinski AS, Lee KL, Douglas PS; PROMISE Investigators. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 135: 2320-2332.
48. Dusan Bastac, Zoran Joksimović et al. Dipirydamole stress echocardiography in the evaluation of myocardial ischemia in obese subjects with hypertension. *European Journal of Echocardiography* 2002; 3 (Suppl 1).
49. Mitov V, Aleksic Z, Paunkovic N, Bastać D. Myocardial perfusion scintigraphy in selection of patients with positive and inconclusive finding of ECG exercise stress tests. *European Heart Journal* 2007; 28(Suppl 1):625.
50. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galemata T, Akkerhuis J, Bruning T, Krenning B, Musters P, Ouhlous M, Liem A, Niezen A, Hunink M, de Feijter P, Nieman K. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016; 37:1232-1243.
51. Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the prospective national multicenter multivendor EVASCAN study). *Am J Cardiol* 2013; 111:471-478.
52. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40:87-165.
53. Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, ADVISE II Study Group. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:824-833.
54. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014; 35:2831-2838.
55. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1253-1261.
56. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al; Investigators of the Registre Franc,ais de la

- FFRR3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014; 129:173-185.
57. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014; 35:2831-2838.
  58. Julien Adjedj, Bernard De Bruyne, Vincent Floré, Giuseppe Di Gioia, Angela Ferrara, Mariano Pellicano et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation* 2016;133(5):502-8.
  59. Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018; 39:3689-3698.
  60. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, et al. COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1348-1358.
  61. 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; 21:750-758.
  62. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008; 156:292-300.
  63. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med* 2016; 67:467-486.
  64. Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7:CD006886.
  65. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, et al. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1172-1187.
  66. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol* 2018; 3:280-287.
  67. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, Lopez-Jimenez F. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:1368-1377.
  68. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)* 2013; 28:330-358.
  69. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 57:443-453.
  70. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25:1864-1872.
  71. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008; 156:292-300.
  72. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018; 121:143-148.
  73. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, et al; STABILITY Investigators. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:1689-1700.
  74. 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:CD001800.
  75. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularization and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1914-1939.
  76. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J* 2015; 36:1519-1528.
  77. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogossova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Quarrak T, McGee H; EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017; 228:58-67.
  78. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:227-240.
  79. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9:CD008012.
  80. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25:247-259.
  81. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013; 75:335-349.
  82. Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. Air pollution and cardiometabolic disease:an update and call for clinical trials. *Am J Hypertens* 2017; 31:110.
  83. Munzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sorensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:688-697.
  84. Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, et al. Sexual counselling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Eur Heart J* 2013;34:3217-3235.
  85. Stein R, Sardinha A, Araujo CG. Sexual activity and heart patients: a contemporary perspective. *Can J Cardiol* 2016; 32:410-420.
  86. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34:2940-2948.
  87. Gnjjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, Handelsman D, Naganathan V, Matthews S, Hilmer SN. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in communitydwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol* 2015; 192:49-55.
  88. Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, Aljundi A, Alqahtani A, Arafa S, Al Suwaidi J. Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Curr Vasc Pharmacol* 2016; 14:388-393.
  89. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:747-753.

90. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
91. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, De Geest S, Dobbels F, Lewek P, Urquhart J, Vrijens B; ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013; 73:545-562.
92. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 2015; 386:691-701.
93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126> (28 March 2019).
94. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2002; 13:427-436.
95. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017; 77:265-284.
96. Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, Karlson BW, Ulvenstam G, Persson S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000; 23:763-770.
97. Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, Ellstrom J, Glud T, Pater C, Scheibel M, Tisell A, Totterman KJ, Forsbye M. Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. The TRAFFIC Study Group. *Am Heart J* 1999; 137:854-862.
98. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:837-848.
99. Wight LJ, VandenBurg MJ, Potter CE, Freeth CJ. A large scale comparative study in general practice with nitroglycerin spray and tablet formulations in elderly patients with angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:341-342.
100. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:967-974.
101. Joven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951-1958.
102. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7:872-881.
103. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA. b-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:247-252.
104. 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.
105. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5:1220.
106. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. b-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308:1340-1349.
107. 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.
108. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. 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): randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849-857.
109. 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.
110. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281:1927-1936.
111. K Mohee, SB Wheatcroft. Optimal Medical Therapy and Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina: Why Patients Should 'Be Taking' and 'Keep Taking' the Tablets. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39(4):331-3.
112. Bastać D. Farmakološka terapija stabilne koronarne bolesti-u fokusu podgrupe s terapijskim izazovom. Zbornik abstrakta STABILNA KORONARNA BOLEST Šta novo donosi evropski vodič 2013, Zaječar, 2014.god, strana 22-24.
113. 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.
114. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Braunwald E et al. MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1775-1783.
115. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1510-1516.
116. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2:266-272.
117. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-trimetazidine-20-mg-tablets-35-mg-modified-release/ml-oral-solution\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-trimetazidine-20-mg-tablets-35-mg-modified-release/ml-oral-solution_en.pdf) (28 March 2019).
118. 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.
119. Singh JA, Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:209.

120. Aviv A. Shaul and David Hasdai: Chronic ischaemic heart disease: Pharmacological therapy. IN A. John Camm, Thomas F. Lusher, Gerald Maurer and Patrick W. Serreys, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 3<sup>rd</sup> ed. Oxford University press; 2019. P.1387-1393.
121. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A. 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.
122. 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.
123. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. ATLAS ACS 2/TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:919.
124. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Yusuf S et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319-1330.
125. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:3140.
126. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:911-918.
127. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172:312-319.
128. Bangalore S, Purnani S, Kumar S, Bago PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013; 127:769-781.
129. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3859.
130. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018; 379:250-259.
131. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P. Banning (UK), Umberto Benedetto et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2019) 40, 87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
132. Mohee K, Wheatcroft S B. Optimal Medical Therapy and Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina: Why Patients Should 'Be Taking' and 'Keep Taking' the Tablets. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(4):331-333.
133. William E. Boden, M.D., Robert A. O'Rourke, M.D., Koon K. Teo, M.B., B.Ch., Ph.D., Pamela M. Hartigan, Ph.D., David J. Maron, M.D., William J. Kostuk, M.D., ET al. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease *N Engl J Med* 2007; 356:1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
134. Bradley SM, Chan PS, Hartigan PM, Nallamothu BK, Weintraub WS, Sedlis SP, Dada M, Maron DJ, Kostuk WJ, Berman DS, Teo KK, Mancini GB, Boden WE, Spertus JA. Validation of the appropriate use criteria for percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE trial). *Am J Cardiol.* 2015 ;116(2):167-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.057. Epub 2015 Apr 17.
135. David Morow, James A. De Lemos, William E. Boden: Stable ischemic heart disease: Future perspective. IN Douglas P. Zipes, editor in chief. Braunwald's Heart Disease. 11th ed. Elsevier; 2019. p.1254.
136. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM, Vlachos H, Chaitman BR, Frye R, Bittner V, Hartigan PM, Dagenais GR. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: A pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis.* 2018; 277:186-194. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.005. Epub 2018 Jun 1.
137. David J. Maron, Judith S. Hochman, Harmony R. Reynolds, Sripal Bangalore, Sean M. O'Brien, William E. Boden, M.D et al., for the ISCHEMIA Research Group April 9, 2020. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa191592
138. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches - American College of Cardiology 4/21/2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/27/ischemia/1/6>
139. David J. Maron, Judith S. Hochman, Harmony R. Reynolds, Sripal Bangalore. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1395-1407. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa191592/2/1/7>
140. Stephan D. Fihn et al. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons am vodić 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC* 2012; 60:64-144.
141. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-2200.
142. Van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefler IE, Pasterkamp G, Prins MW, Roest M. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One* 2013; 8: e62080.
143. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295-1302.
144. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-1658.
145. Dusan Bastać, Vladimir Mitov et al : Comparasion of the effect of Carvedilol versus Metoprolol on Systolic and Diastolic Left Ventricular Function in patients with Ischaemic Dilated cardiomyopathy. *Journal of American College of Cardiology* 1998; 31:78 C (abstract).
146. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival

- (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194-2199.
147. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:913.
  148. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-225.
  149. Bastać Dušan, Jelenković Bratimirka, Joksimović Zoran, Aleksić Aleksandar. Šta je novo u dijagnostici i lečenju akutne srčane insuficijencije? *Timočki medicinski glasnik*. 2015;40 (4):281-293.
  150. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1107-1114.
  151. Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp AS, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL; PRAISE II Investigators. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003; 146:291-297.
  152. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82:149-158.
  153. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368:581-588.
  154. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:1199-1205.
  155. Lindholm D, Lindback J, Armstrong PW, Budaj A, Cannon CP. Biomarker-based risk model to predict cardiovascular mortality in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:813-826.
  156. 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.
  157. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293:477-484.
  158. Vermeltfoort IA, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, Teule GJ. Association between anxiety disorder and the extent of ischemia observed in cardiac syndrome X. *J Nucl Cardiol* 2009; 16:405-410.
  159. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:2841-2855.
  160. Bastac D. et al. Routine assesment of left ventricular diastolic dysfunction in coronary artery disease by Doppler exercise stress testing. *European Journal of Echocardiography* 2003; 4 (Suppl.1):96.
  161. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014; 35:1101-1111.
  162. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, et al. 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.
  163. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, Blankstein R, Dorbala S, Di Carli MF. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation* 2015; 131:528-535.
  164. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012; 126:1858-1868.
  165. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1158-1169.
  166. Lee JM, Choi KH, Hwang D, Park J, Jung JH, Kim HY, Jung HW, Cho YK, Yoon HJ, Song YB, Hahn JY, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Hur SH, Koo BK. Prognostic implication of thermodilution coronary flow reserve in patients undergoing fractional flow reserve measurement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11:1423-1433.
  167. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:453-463.
  168. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, van Royen N, Escaned J. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33:1041-1059.
  169. Leung M, Juergens CP, Lo ST, Leung DY. Evaluation of coronary microvascular function by left ventricular contractile reserve with low-dose dobutamine echocardiography. *EuroIntervention* 2014; 9:1202-1209.
  170. 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.
  171. Echavarria-Pinto M, Escaned J, Macias E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, Sen S, Jimenez-Quevedo P, et al. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation* 2013; 128:2557-2566.
  172. Nolte F, van de Hoef TP, Meuwissen M, Voskuil M, Chamuleau SA, Henriques JP, Verberne HJ, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Tijssen JG, Siebes M, Piek JJ. Increased hyperaemic coronary microvascular resistance adds to the presence of myocardial ischaemia. *EuroIntervention* 2014; 9:1423-1431.
  173. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34:3175-3181.
  174. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1688-1696.
  175. 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.
  176. 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 in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:1119.
  177. 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; 37:2713-2721.
178. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78:2779-2801.
179. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34 :258-267.
180. David Morow, James A. De Lemos, William E. Boden. Stable ischemic heart disease: Future perspective. In: Douglas P. Zipes, editor in chief. *Braunwald's Heart Disease*. 11<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2019. p. 1254.