

Θεραπεία τῆς σταθερῆς στηθάγχης. Ποιά φάρμακα καὶ σὲ ποιούς ἀσθενεῖς.

➡ Γεώργιος Δ. Χαραλαμπίδης

Εἰδικευόμενος, Καρδιολογική Κλινική, Ἀσκληπιεῖο Βούλας

Μανώλης Σ. Καλλίστρατος

Ἐπιμελητῆς Β', Καρδιολογική Κλινική, Ἀσκληπιεῖο Βούλας

Λεωνίδας Ε. Πουλημένος

Ἐπιμελητῆς Α', Καρδιολογική Κλινική, Ἀσκληπιεῖο Βούλας

Ἄθανάσιος Ι. Μανώλης

Διευθυντῆς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, Ἀσκληπιεῖο Βούλας

Εἰσαγωγή

Παρὰ τὶς σύγχρονες τεχνικὲς ἐπαναιμάτωσης (διαδερμικὴ ἀγγειοπλαστικὴ (PCI) καὶ ἄορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG)), μεγάλο ποσοστὸ ἀσθενῶν, μὲ σταθερὴ στεφανιαία νόσο, ἐξακολουθεῖ νὰ ἐμφανίζει ἢ θὰ ἐμφανίσει συμπτώματα στηθάγχης.

Ἄρκετὲς τυχαιοποιημένες μελέτες καὶ μεταanalύσεις^{1,3} ἔδειξαν ὅτι περίπου τὸ 30% τῶν ἀσθενῶν, ποὺ ὑποβλήθηκε σὲ ἐπαναιμάτωση, λόγω σταθερῆς στεφανιαίας νόσου καὶ στηθάγχης, συνεχίζει νὰ ἐμφανίζει συμπτώματα, ἀνεξάρτητα τῆς τεχνικῆς (PCI ἢ CABG). Συνεπῶς, ἡ χρῆση τῶν ἀντιστηθαγχικῶν φαρμάκων εἶναι συνήθης σὲ αὐτοὺς τοὺς ἀσθενεῖς. Οἱ παρῶσες κατευθυντήριες ὁδηγίες τῆς ESC συστήνουν τὴ χρῆση τῆς πρώτης καὶ δεύτερης γραμμῆς φάρμακα, γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῆς σταθερῆς στηθάγχης⁴, ὅμως αὐτοὶ οἱ ἀσθενεῖς συχνά, ἂν ὄχι πάντα, ἔχουν ἀρκετοὺς παράγοντες κινδύνου ἢ συννοσηρότητες, οἱ ὁποῖοι ἀφενὸς μεταβάλλουν τὴ θεραπευτικὴ προσέγγιση καὶ ἀφετέρου ὀδήγησαν στὴ στεφανιαία νόσο. Στὸ ἄρθρο αὐτό, θὰ συνοψίσουμε τὰ στοιχεῖα τῆς θεραπείας τῆς σταθερῆς στηθάγχης, ὥστε νὰ τὴν ἐξατομικεύσουμε

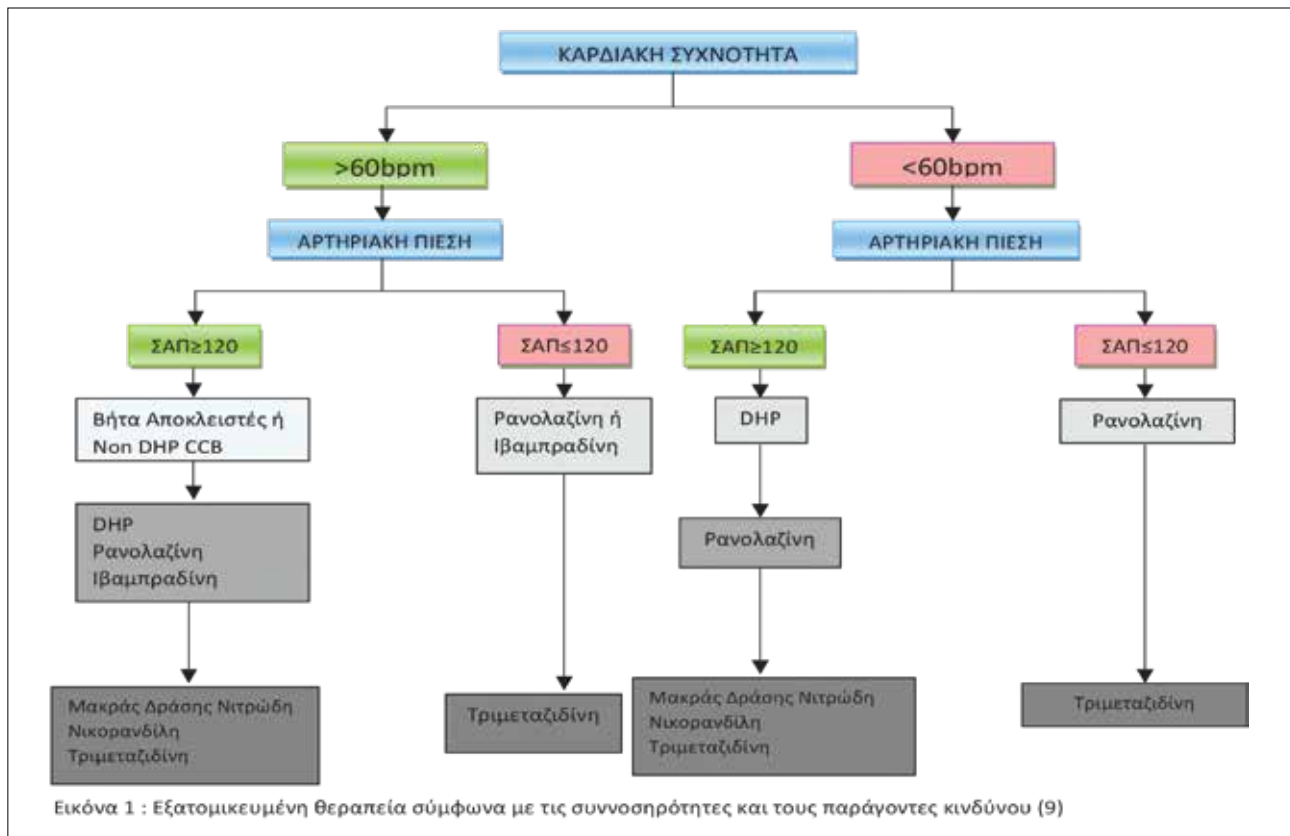
στὴ βάση τῶν ἰδιαίτερων χαρακτηριστικῶν καὶ τῶν συννοσηροτήτων τῶν ἀσθενῶν.

Θεραπεία σταθερῆς στηθάγχης κάτω ἀπὸ συγκεκριμένες συνθῆκες

Σταθερὴ στηθάγχη καὶ ἐπίπεδα ἀρτηριακῆς πίεσης

Οἱ πρόσφατες κατευθυντήριες ὁδηγίες τῆς ESC, γιὰ τὴν θεραπεία τῆς σταθερῆς στηθάγχης⁴, συνιστοῦν τὴ χορήγηση ἀναστολέων τοῦ ἄξονα ρενίνης – ἀγγειοτασίνης – ἄλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), διότι βελτιώνουν τὴν πρόγνωση, καθὼς, ἐπίσης, τὴ χρῆση ἀναστολέων τῶν διαύλων ἀσβεστίου (ΑΔΑ), τῶν βῆτα ἀποκλειστῶν (ΒΒ), μακρᾶς δράσης νιτροδῶν γιὰ τὴν ἀνακούφιση τῶν συμπτωμάτων. Πρέπει, ὡστόσο, νὰ ἔχουμε ὑπ' ὄψιν, ὅτι οἱ ΣΡΑΑ ἀποκλειστῆς, οἱ ΑΔΑ καὶ οἱ βῆτα ἀποκλειστῆς εἶναι σημαντικοὶ ἀντιυπερτασικοὶ παράγοντες. Βασικά, ἀποτελοῦν τὶς τέσσερις ἀπὸ τὶς πέντε κατηγορίες φαρμάκων ποὺ προτείνονται ἀπὸ τὶς κατευθυντήριες ὁδηγίες τῆς ESH, γιὰ τὴν θεραπεία τῆς ἀρτηριακῆς ὑπέρτασης⁵.

Συνεπῶς, στοὺς ἀσθενεῖς μὲ σταθερὴ στεφανιαία νόσο, ποὺ χρῆζουν ἀντιυπερτασικῆς θεραπείας, οἱ κατευθυντήριες ὁδηγίες τῆς ESH/ESC προτείνουν τὴ



χρήση τών παραπάνω φαρμάκων, διότι, εκτός από τη μείωση τής αρτηριακής πίεσης, εμφανίζουν και άλλες ευεργετικές ιδιότητες (με βάση την πρόγνωση ή την ανακούφιση τών συμπτωμάτων).

Το πρόβλημα τής χορήγησης αυτών τών φαρμάκων συναντάται, ωστόσο, στους ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Είναι πιθανό, ότι χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης προκαλούν καρδιαγγειακά επεισόδια στους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, όπως φαίνεται από το φαινόμενο τής καμπύλης J (αύξημένη επίπτωση τών συμβαμάτων, όταν η αρτηριακή πίεση μειωθεί σημαντικά). Παρ' όλο που δεν υπάρχει, αποδεδειγμένα, κάποιο όριο τής αρτηριακής πίεσης, κάτω από το οποίο οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο να παρουσιάζουν ανεπιθύμητα συμβάντα, το όριο τών 120 mmHg τής συστολικής αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει τιμή αναφοράς.

Πρόσφατα δεδομένα, από 22.672 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο στην καταγραφή τής CLARIFY⁶, αποκάλυψαν ότι ασθενείς με συστολική ΑΠ/διαστολική ΑΠ μικρότερη από 120/70 mmHg

είχαν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα (προσαρμοσμένος κίνδυνος 1,56, 95% CI: 1,36-1,81 προσαρμοσμένος κίνδυνος 1,41, 95% CI: 1,24-1,16, αντίστοιχα). Επιπλέον, επανειλημμένως έχει καταγραφεί αύξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου στους ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου, όταν η συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κάτω από 120-130 mmHg⁷. Στη μελέτη SRINT⁸, η μείωση τής συστολικής αρτηριακής πίεσης <120 mmHg, σχετίστηκε με αύξηση τών παρενεργειών, όπως η υπόταση, ή συγκοπή, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και οξεία νεφρική βλάβη, ενώ δεν παρατηρήθηκε όφελος που να αφορούσε στα εμφράγματα του μυοκαρδίου ή στα καρδιαγγειακά συμβάντα. Πρόσφατα, προτάθηκε ένας αλγόριθμος⁹, σύμφωνα με τον οποίο οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και συστολική αρτηριακή πίεση <120 mmHg θα πρέπει να αποφεύγουν αντιστηθαγγικά φάρμακα με αντιυπερτασική δράση, προκειμένου να αποτρέψουν περαιτέρω μείωσή της. Οι συγγραφείς προτείνουν, έναντι αυτών, τη χρήση φαρμάκων που δεν επηρεάζουν ή επηρεάζουν ελάχιστα τα επίπεδα τής αρτηρι-

ακής πίεσης στους ασθενείς με επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης <120 mmHg.

Σταθερή στηθάγχη και επίπεδα καρδιακής συχνότητας

Είναι καλά τεκμηριωμένη η άποψη, ότι η αύξημένη καρδιακή συχνότητα είναι επιβλαβής, διότι αυξάνει την κατανάλωση του μυοκαρδίου σε όξυγόνο, οδηγώντας στην ίσχαιμία και στα συμπτώματα της στηθάγχης. Οί κατευθυντήριες οδηγίες της ESC⁴ συνιστούν τη μείωση της καρδιακής συχνότητας με φάρμακα όπως οί βήτα αποκλειστές, ή ίβαμπραδίνη και οί μη διυδροπυριδινικοί ΑΔΑ. Όμως, πρέπει να θυμόμαστε συνεχώς, ότι η υπερβολική μείωση της καρδιακής συχνότητας είναι εξίσου επιβλαβής, όχι μόνο για τὰ συμπτώματα και τις επιπτώσεις που οφείλονται στην αρνητική χρονότροπη δράση, αλλά και για την αύξημένη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής.

Με άφορμή τὰ αποτελέσματα της μελέτης SIGNIFY¹⁰, τὰ όποια έδειξαν αύξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με έκσεσημασμένη μείωση της καρδιακής συχνότητας, ξεκίνησε διάλογος για εκείνο τὸ όριο, κάτω από τὸ όποιο δέν πρέπει να χρησιμοποιούνται τὰ βραδυκαρδιακά φάρμακα. Πρόσφατα, προτάθηκε τὸ όριο τῶν 60 παλμών ανά λεπτό (με εξαίρεση τὴν ίβαμπραδίνη, ή όποια δέν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με καρδιακή συχνότητα μικρότερη τῶν 70 παλμών ανά λεπτό, σύμφωνα με τὰ εύρήματα της μελέτης SIGNIFY)⁹. Στους ασθενείς με συχνότητα κάτω από τὸ παραπάνω όριο, ή χρήση φαρμάκων με ελάχιστη ή μηδαμινή επίδραση στην καρδιακή συχνότητα συνιστάται.

Θεραπεία σταθερής στηθάγχης σε συγκεκριμένες νόσους

Οί κατευθυντήριες οδηγίες της ESC, για τὴν αντιμετώπιση της σταθερής στηθάγχης, συνιστούν τὴ χρήση αρκετῶν φαρμάκων για τὴν ύφεση τῶν συμπτωμάτων, γνωρίζοντας, ώστόσο, ότι κανένα από αὐτὰ δέν μπορούν να βελτιώσουν τὴν πρόγνωση⁴. Έπιπλέον, φαίνεται ότι τὰ πρώτης και δεύτερης γραμμής αντιστηθαγγικά φάρμακα υποστηρίζονται από τὸν ίδιο βαθμὸ ένδειξης^{4,9}. Έτσι, ή χρήση τους

σε συγκεκριμένες συνθήκες, όπου οί ασθενείς δύναται να έκμεταλλευτοῦν τις έπιπλέον πλειοτροπικές δράσεις τους, πέρα από τὴν ύφεση τῶν συμπτωμάτων, πρέπει να ληφθεῖ ύπ' όψιν.

Διαβητικοί ασθενείς με σταθερή στηθάγχη

Περίπου τὸ 33% τῶν ασθενῶν με σταθερὴ στεφανιαία νόσο πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη. Η παρουσία τοῦ σακχαρώδους διαβήτη οδηγεί σε πιὸ έκτεταμένη αγγειακή νόσο και μεγαλύτερο ίσχαιμικὸ φορτίο (στηθαγγικὸ ή σιωπηλὸ)^{4,9}. Όταν θεραπεύουμε διαβητικούς ασθενείς με στηθάγχη, πρέπει να προτείνουμε φάρμακα με εὐνοϊκή ή τουλάχιστον οὐδέτερη επίδραση στο μεταβολικὸ προφίλ. Η ρανολαζίνη είναι ένα αντιστηθαγγικὸ φάρμακο με εὐνοϊκή επίδραση στη μείωση τῶν επιπέδων της HbA1c¹¹. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη με εικονικὸ φάρμακο, ή χρήση της σχετίστηκε με σημαντικὴ μείωση τῶν επιπέδων της HbA1c, καθὼς τὸ ποσοστὸ τῶν ασθενῶν, που μείωσαν τὰ επίπεδα HbA1c <7%, ἦταν μεγαλύτερο στο σκέλος της ρανολαζίνης, σε σύγκριση με τὸ εικονικὸ φάρμακο (25,6% έναντι 41,2%; p=0,0004). Η χρήση τῶν βήτα αποκλειστῶν στους διαβητικούς έχει συζητηθεῖ, δεδομένου της μεγάλης επίπτωσης σακχαρώδη διαβήτη ή επιδείνωσης τοῦ γλυκαιμικοῦ προφίλ. Φαίνεται ότι αὐτὲς οί ανεπιθύμητες επιδράσεις άφοροῦν κυρίως στους μη αγγειοδιασταλτικούς βήτα αποκλειστές. Άπεναντίας, οί αγγειοδιασταλτικοί βήτα αποκλειστές έμφανίζουν εὐνοϊκές επιδράσεις στο μεταβολικὸ προφίλ, διότι βελτιώνουν τὴν εὐαισθησία στην ίνσουλίνη και δέν προκαλοῦν βλαβερὲς επιδράσεις στο λιπιδαιμικὸ προφίλ. Έπιπλέον, υπάρχουν κάποια δεδομένα, που υποστηρίζουν τὴ χρήση της τριμεταζιδίνης στους διαβητικούς ασθενείς. Η χορήγησή της (20 mg κάθε 8 ώρες, για δύο εβδομάδες), σε τυχαιοποιημένη δοκιμὴ με τὸ εικονικὸ φάρμακο κατέληξε σε μείωση τῶν επιπέδων γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα¹³. Όμως, αὐτὴ ή μελέτη, όπως και ή πλειονότητα τῶν μελετῶν με τριμεταζιδίνη, είχαν μικρὸ δείγμα.

Συνεπώς, φάρμακα όπως ή ρανολαζίνη ή οί αγγειοδιασταλτικοί βήτα αποκλειστές με εὐνοϊκὸ μεταβολικὸ προφίλ ή φάρμακα όπως ή ίβαμπραδίνη, νικοραντιλίη, ΑΔΑ και πιθανῶς ή τριμεταζιδίνη με οὐδέτερο προφίλ, θα πρέπει να προτιμῶνται σε

άσθενείς με σταθερή στηθάγχη και σακχαρώδη διαβήτη, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Σταθερή στηθάγχη και συστολική δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας

Περίπου το 79% των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας, με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, αποδίδονται στη στεφανιαία νόσο. Στους άσθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σταθερή στηθάγχη προτιμώνται φάρμακα, που ταυτόχρονα μειώνουν τα επεισόδια στηθάγχης και βελτιώνουν την πρόγνωση. Η χορήγηση των βήτα αποκλειστών, όχι μόνο μειώνει τα συμπτώματα της στηθάγχης, αλλά μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ την ίδια στιγμή μειώνει τη συχνότητα των νοσηλειών και βελτιώνει την πρόγνωση^{4,14}. Έπιπλέον, η χρήση της ίβαμπραδίνης σε αυτούς τους άσθενείς είναι ευεργετική, όχι μόνο από την πλευρά της ύφεσης των συμπτωμάτων αλλά και από την πλευρά της μείωσης των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και της πρόγνωσης γενικότερα. Στη μελέτη BEAUTIFUL¹⁵, η χορήγηση της ίβαμπραδίνης σε άσθενείς με κλάσμα εξώθησης της άριστερης κοιλίας <40% είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση στο σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανατηφόρου και του μη θανατηφόρου έμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 36% (p=0,001) και της ανάγκης επανααιμάτωσης με αγγειοπλαστική κατά 30%, σε άσθενείς με καρδιακή συχνότητα >70 p/min. Συνεπώς, προτιμάται η χορήγηση των βήτα αναστολέων και/ή της ίβαμπραδίνης σε άσθενείς με σταθερή στηθάγχη και καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, διότι μαζί με τη μείωση των συμπτωμάτων, έχουν ευνοϊκή επίπτωση στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας^{4,14}. Από την άλλη πλευρά, η χρήση της υδραλαζίνης/δινιτρικού ίσοσορβίτη, αντί της παραδοσιακής χρήσης των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-άλδοστερόνης, μπορεί να είναι προβληματική διότι αυτός ο συνδυασμός δύναται να προκαλέσει στηθάγχη. Παρομοίως, ασφάλεια της ρανολαζόνης, στους άσθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, είναι αβέβαιη και, έπομένως, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή¹⁴. Τα νιτρώδη μπορούν να έχουν ένα πιθανό ρόλο,

συνδυάζοντας αγγειοδιασταλτική και αντιστηθαγχική δράση¹⁴. Η χορήγηση της νικορανδίνης και διυδροπυριδινικών ΑΔΑ φάνηκε να είναι ασφαλής στους άσθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης ή με το ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (KE>50% ή 40-49%, αντίστοιχα). Καμία θεραπεία δεν φάνηκε πειστική, να μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα ή θνησιμότητα. Έπομένως, σε αυτούς τους άσθενείς, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε αντιστηθαγχικά φάρμακα, που έχουν παράλληλα ευνοϊκές επιδράσεις στις συννοσηρότητές τους.

Σταθερή στηθάγχη και κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να ενισχύσει τα συμπτώματα της στηθάγχης, επειδή αυξάνει την καρδιακή συχνότητα και κατά συνέπεια την καταπόνηση του όξυγόνου από το μυοκάρδιο. Έπομένως, στους άσθενείς με σταθερή στηθάγχη και κολπική μαρμαρυγή, αντιστηθαγχικά φάρμακα, που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, όπως οι βήτα αποκλειστές και οι μη διυδροπυριδινικοί ΑΔΑ, θα πρέπει να προτιμώνται. Αυτά τα φάρμακα είναι χρήσιμα όχι μόνο στην ταχεία μείωση της καρδιακής συχνότητας, αλλά και στο μακροχρόνιο έλεγχο της. Βραδυκαρδιακοί παράγοντες με αντιστηθαγχική δράση, όπως η ίβαμπραδίνη, δεν συστήνονται, διότι είναι αναποτελεσματικοί στην κολπική μαρμαρυγή^{4,14}. Έπιπλέον, η ίβαμπραδίνη, στην SIGNIFY μελέτη, αύξησε την επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής, συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο (5,3% έναντι 3,8%, p=0,001)¹⁰, ενώ σε μεταανάλυση 21.571 άσθενών από 11 μελέτες με ίβαμπραδίνη, σχετίστηκε με έναν αυξημένο σχετικό κίνδυνο για κολπική μαρμαρυγή κατά 1,15 (95% CI:1,07 – 1,24, p=0,0027)¹⁶. Η ρανολαζίνη φαίνεται να καταστέλει την κολπική μαρμαρυγή και γενικότερα τις υπερκοιλιακές άρρυθμίες^{17,18}. Σε μία αναδρομική μελέτη, που ένταξε 393 άσθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η ρανολαζίνη (1.500 mg προεγχειρητικά, ακολουθούμενη από 1.000 mg δύο φορές την ημέρα για 10 με 14 ημέρες), υπερέιχε της αμιωδαρόνης (400 mg προεγχειρητικά, ακολουθούμενη από 200

mg δύο φορές την ημέρα για 10 με 14 ημέρες) για την πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής μετά από άορτοστεφανιαία παράκαμψη (17,5% έναντι 26,5%, $p=0,035$)¹⁷. Επίσης, στη φάση δύο της μελέτης, που έκτιμοῦσε τις επιπτώσεις της συγχορήγησης της ρανολαζίνης (750 mg δύο φορές την ημέρα) με χαμηλές δόσεις δρονεδρόνης (225 mg δύο φορές την ημέρα), είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής, όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο¹⁸.

Πιθανός συνδυασμός αντισθηθαγικών φαρμάκων

Συνήθως, οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη χρειάζονται περισσότερα από ένα φάρμακο, για να καταστείλουν τα συμπτώματα της στηθάγχης. Έτσι, στην πλειοψηφία των μελετών, ποικίλα αντισθηθαγικά φάρμακα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με άλλα αντισθηθαγικά φάρμακα^{4,10}. Ωστόσο, όλα τα αντισθηθαγικά φάρμακα δεν μπορούν να συνδυαστούν. Ο συνδυασμός ίβαμπραδίνης, ρανολαζίνης και νικορανδίνης δεν συνιστάται, εξαιτίας του άγνωστου προφίλ ασφαλείας¹⁴. Για την ακρίβεια, δεν υπάρχουν μελέτες ή λίγες μελέτες με μικρό δείγμα ασθενών, που αναφέρονται σε αυτό

τό ζήτημα. Επιπλέον, μετά τα αποτελέσματα της SIGNIFY μελέτης, η συγχορήγηση ίβαμπραδίνης με μη διυδροπυριδινικούς ΑΔΑ αντενδείκνυται, διότι κατέληξε σε σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας. Συγκεκριμένα, η βεραπαμίλη ή η διλτιαζέμη αναστέλλουν το σύμπλεγμα CYP3A4 και η ίβαμπραδίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Οι αναστολείς και οι ενεργοποιητές του CYP3A4 τείνουν να αλληλεπιδρούν με την ίβαμπραδίνη και να επηρεάζουν το μεταβολισμό και τη φαρμακοκινητική σε κλινικά σημαντικό βαθμό. ■

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, συνήθως, έχουν αρκετές συννοσηρότητες. Η εξατομικευμένη θεραπεία, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ποικίλες καταστάσεις και συννοσηρότητες, θα πρέπει να συστήνεται, γιατί όλα τα αντισθηθαγικά φάρμακα έχουν αδρῶς τον ίδιο βαθμό αποτελεσματικότητας και δεν υπάρχει μετρήσιμο όφελος στην επιβίωση.

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hemingway H, Crook AM, Feder G, Banerjee S, Dawson JR, Magee P, Philpott S, Sanders J, Wood A, Timmis AD. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *N Engl J Med*. 2001 Mar 1;344(9):645-54. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200103013440906>.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA; Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001 Apr 12;344(15):117-24. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200104123441502#t=articleTop>.
- Wijeyesundera HC, Nallamotheu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 16;152(6):370-9. <http://annals.org/aim/article/745670/meta-analysis-effects-percutaneous-coronary-intervention-versus-medical-therapy-angina>.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ,

- Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34 (38):2949-3003. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehf296>.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. http://journals.lww.com/jhypertension/Citation/2013/07000/2013_ESH_ESC_Guidelines_for_the_management_of.2.aspx.
 6. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2142-2152. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31326-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31326-5/abstract).
 7. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785477>.
 8. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1511939#t=articleTop>.
 9. Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G, Kallistratos MS, Lopez-Sendon J, Dechend R, Mancia G, Camm AJ. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:445-53. [http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(16\)31158-5/fulltext](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(16)31158-5/fulltext).
 10. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1091-9. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1406430#t=articleTop>.
 11. Eckel RH, Henry RR, Yue P, Dhalla A, Wong P, Jochelson P, Belardinelli L, Skyler JS. Effect of Ranolazine Monotherapy on Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):1189-96. <http://care.diabetesjournals.org/content/38/7/1189>.
 12. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Vasodilator β -blockers: a different class of antihypertensive agents? *Future Cardiol*. 2014 Nov;10(6):669-71. <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fca.14.51>.
 13. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003 Nov;146(5):E18. [http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(03\)00415-0/fulltext](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(03)00415-0/fulltext).
 14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 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 J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.592/full>.
 15. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(19):2337-45. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp358>.
 16. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart*. 2014 Oct;100(19):1506-10. <http://heart.bmj.com/content/100/19/1506.full>.
 17. Miles RH, Passman R, Murdock DK. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2011 Sep 1;108(5):673-6. [http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(11\)01601-8/fulltext](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(11)01601-8/fulltext).
 18. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, Zeng D, Karwatowska-Prokopczuk E, Olmsted A, Zareba W, Rosero S, Kowey P; HARMONY Investigators. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedaron in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Oct;8(5):1048-56. <http://circep.ahajournals.org/content/8/5/1048>
 19. Ivabradine. Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf.