



Güncel Tedavi Kılavuzları Işığında Kronik İskemik Kalp Hastalığı Tedavisine Yaklaşım

Current Approach to the Chronic Ischemic Heart Disease in the Light of the Current Diagnosis and Assessment Guidelines

Muhsin Kalyoncuoğlu, Semi Öztürk, Gündüz Durmuş, Bengisu Keskin*, Mehmet Mustafa Can

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

İskemik kalp hastalıklarının (İKH) hemen hemen yarısında ilk başvuru şekli kronik stabil anginadır. Tanı ve tedavideki son yıllardaki gelişmelere rağmen, İKH hala ülkemizdeki ve sanayileşmiş toplumdaki en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik stabil angina tedavisinde temel hedef miyokard infarktüsü ve ölümü engelleyerek yaşam beklentisini uzatmak ve anginanın sıklığını ve şiddetini azaltarak hayat kalitesini arttırmaktır. Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar anti-iskemik ve anti-anginal tedavinin temel taşını oluştururken, mevcut geleneksel ajanlara rağmen dirençli anginası olan hastalarda yeni anti-anginal ajanların kullanılması düşünülmelidir. Farmakolojik ajanların yanında hastaların tedavi planlaması içinde mutlaka yaşam tarzı değişiklikleri yer almalı ve hastalar bu konuda sıkı sıkıya bilgilendirilmelidir. Her ne kadar kronik stabil angina revaskülarizasyon tedavilerinin (perkütan koroner girişim veya koroner arter by-pass cerrahisi) mortalite ve prognoz üzerine optimal medikal tedaviye üstünlüğü gösterilememiş olsa da optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda anginayı ve anti-anginal ilaç kullanımını ihtiyacı daha etkili bir şekilde azalttığı, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini daha fazla iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu yazımızda Amerikan Kalp Cemiyeti ve Avrupa Kalp Cemiyeti tanı ve yönetim kılavuzları ışığında kronik stabil angina güncel yaklaşımı özetlemeye çalıştık.

Anahtar Sözcükler: İskemik kalp hastalığı, medikal tedavi, revaskülarizasyon

Abstract

Initial presentation in almost half of the patients with chronic ischemic heart disease (IHD) is chronic stable angina. Despite recent improvements in diagnosis and treatment, IHD still appears to be the most important cause of morbidity and mortality in our country and industrialized countries. The main aim of the treatment of chronic stable angina is to increase life expectancy and to improve quality of life by reducing the frequency and severity of angina. Beta-blockers, calcium channel blockers and nitrates constitute the main stones of anti-ischemic and antianginal treatment; new antianginal agents should be considered in patients with resistant angina despite usage of traditional agents. It is essential to add lifestyle modifications to pharmacological treatment and patients should be informed firmly. Even though revascularization therapy has not been shown to be superior to the optimal medical therapy in prognosis and mortality in chronic stable angina, it reduces angina and necessity to anti-anginal medications and improves exercise capacity and quality of life in patients who are symptomatic despite optimal medical therapy. In this review, we summarized the current approach to chronic stable angina in the light of the American College of Cardiology and European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and assessment of chronic stable angina.

Keywords: Ischemic heart disease, medical therapy, revascularization

Giriş

Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren kalp damar hastalıkları (KDH) en fazla ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya sağlık teşkilatının verilerine göre günümüzde gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin %48,6'sı

KDH'ye bağlıdır. İskemik kalp hastalıklarının (İKH) yaklaşık %50'sinde ilk başvuru şekli kronik stabil anginadır. Tanı ve tedavideki son yıllardaki gelişmelere rağmen, İKH hala ülkemizdeki ve sanayileşmiş toplumdaki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Muhsin Kalyoncuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 531 59 47 E-posta: mkalyoncuoglu80@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 09 Aralık 2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20 Ocak 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.
©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Kararlı koroner arter hastalığında (KKAH) tedavinin temel hedefi kardiyovasküler (KV) morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavi yöntemlerini üç başlık altında toplamak mümkündür;

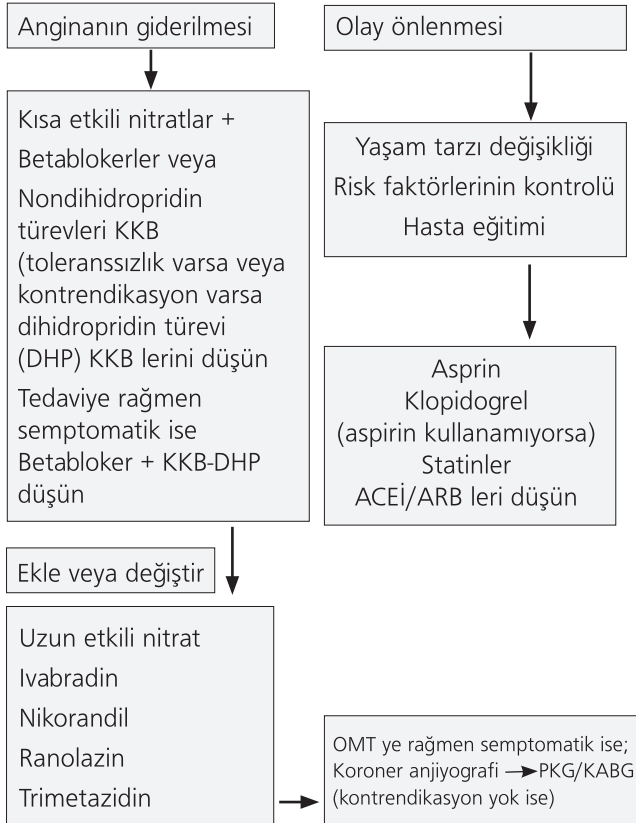
- 1) Yaşam tarzı değişiklikleri, risk faktörlerinin kontrolü, kanıta dayalı farmakolojik tedavi ve hasta eğitimi,
- 2) Revaskülarizasyon tedavileri (perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter by-pass greftleme (KABG)),
- 3) Dirençli angina tedavi yöntemleri (farmakolojik veya revaskülarizasyon tedavi yöntemleri).

1) Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile Risk Faktörlerinin Kontrolü ve Farmakolojik Tedavi

KKAH'da tıbbi tedavi yaklaşımı Şekil 1'de kısaca özetlenmiştir.

A) Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile Risk Faktörlerinin Modifikasyonu (Tablo 1)

Sigaranın Bırakılması: Sigara KDH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür ve Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) ve Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) tanı ve yönetim kılavuzlarında çevresel sigara maruziyeti de dahil



Şekil 1. Kararlı koroner arter hastalığı da tıbbi tedavide yaklaşım (4) KKB: Kalsiyum kanal blokerleri, ACEİ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim/Anjiyotensin reseptör bloke edicileri, OMT: Optimal medikal tedaviyle, PKG: Perkütan koroner girişim, KABG: Koroner arter by-pass greftleme

olmak üzere tüm sigara tüketimi çeşitlerinin kullanımının önlenmesi önerilmektedir. Sigaranın kesilmesi tüm koruyucu

Tablo 1. Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda yaşam tarzı modifikasyon önerileri ve hedefleri (3,4,14)

Risk faktörleri	Yaşam tarzı modifikasyon önerileri ve hedefleri
Sigaranın bırakılması	Sigaranın bırakılması ve maruziyetten kaçınılması, sigaranın bırakılması konusunda ısrarcı ve destekçi olunması, farmakolojik destek ajanların (nikotin replasman ajanların, bupropion, veranicline) kullanılması önerilmektedir.
Diyet	-Diyette düşük miktarda doymuş yağ asidi (total kaloringin <7'si), kolesterol (<200mg/gün), trans yağ alımı (total kaloringin <1'i) ve düşük miktarda tuz kullanımı ile bol miktarda taze sebze, meyve ve tahıllı gıdaların alımı önerilmektedir. -Alkollü içeceklerin tüketimi kontrendikasyon yok ise erkeklerde günlük bir-iki kadeh (10-20 gr/gün alkol) ve gebe olmayan kadınlarda günlük bir kadeh (10 gr/gün alkol) ile sınırlandırılmalıdır.
Kilo yönetimi	VKİ 18,5-24,9 kg/m ² ve bel çevresinin erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88 cm olması önerilmekle beraber hedeflenen değerler; erkeklerde <94 cm, kadınlarda <80 cm dir.
Fizik aktivite	Haftada ≥ 3 kez (tercihen yedi gün), 30-60 dakika süren, orta-şiddetli yoğunlukta aerobik egzersiz yapması önerilmektedir.
Lipit yönetimi	-Çok yüksek KDH riski altındaki hastalarda önerilen LDL kolesterol düzeyi hedefi <1,8 mmol/L'dir (<70 mg/dL) veya hedef düzeye ulaşamazsa ve LDL kolesterol düzeyi 1,8-3,5 mmol/L (70-135 mg/dL) arasında ise ≥ 50 oranında düşürülmesi önerilir. -Yüksek KDH riski altındaki hastalarda LDL kolesterol hedefi <2,6 mmol/L'dir (<100mg/dL) veya hedef düzeye ulaşamazsa ve LDL kolesterol düzeyi 2,6-5,1 mmol/L (100-200 mg/dL) arasında ise ≥ 50 oranında düşürülmesi önerilir. -Düşük-orta riskli hastalarda LDL kolesterol düzeyi hedefi <3,0 mmol/L'dir (<115mg/dL). -Trigliserid düzeyleri için belli bir hedef değer olmamakla beraber <1,7 mmol/L (<150 mg/dL) olması arzulanır. Yüksek değerlerde olması durumunda diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilir.
Kan basıncı kontrolü	KB <140/90 mmHg olmalıdır.
Diyabet kontrolü	HbA1c düzeyi <7 (<53 mmol/mol).
Psikoloji yönetimi	Hastaların depresyon ve psikososyal stres varlığı açısından değerlendirilmesi ve bu durumların tespit edilmesi durumunda tedavi için refere edilmesi önerilmektedir.
İKH: İskemik kalp hastalıkları, VKİ: Vücut kitle endeksi, KDH: Kalp damar hastalıkları, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HbA1c: Glikolize hemoglobin, KB: Kan basıncı	

önlemlerin en etkilisi olup, miyokard infarktüsü (MI) sonrası mortalitede %36 azalma ile ilişkili bulunmuştur (3-5). Öğüt, cesaretlendirme ve farmakolojik yardım sigarayı bırakmada başarı oranını artırır. Bu amaçla transdermal nikotin yamaları, sakız veya spreyleri ile nikotin replasman tedavisi koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda güvenlidir ve rutin rutin olarak önerilmelidir. Bupropion veya varenicline gibi farmakolojik ek tedaviler de düşünülebilir. Bupropion ve varenicline'in, KKAH hastalarında kullanılması bazı çalışmalarda güvenli bulunmakla beraber varenicline'in güvenilirliği yakın zamanda yapılan bir meta-analizde sorgulanmıştır (3-8).

Diyet: Sağlıklı bir diyet KDH riskini azaltır. Enerji alımı, sağlıklı bir kiloyu devam ettirebilecek veya ulaşacak miktarla sınırlandırılmalıdır. Tahıl, yağsız süt ürünleri, meyve ve sebzeler, balık ve yağsız etten oluşan az yağlı diyet önerilmektedir (Tablo 2). Alkollü içeceklerin tüketiminin kontrendikasyon yok ise erkeklerde günlük 1-2 kadeh (10-20 gr/gün alkol) ve gebe olmayan kadınlarda günlük 1 kadeh (10 gr/gün alkol) ile sınırlandırılması önerilmektedir (3-4,9-12).

Tablo 2. Önerilen diyet alımı (4)
Doymuş yağ asitleri toplam enerji alımının %10'undan az, yerine çoklu doymamış yağ asitleri
Toplam enerji alımının <%1'i trans doymamış yağ asitleri
Günlük <5 gr tuz
Tam buğday ürünlerinden, meyve ve sebzelerden günlük 30-45 gr lif alımı
Günlük 200 gr meyve (iki-üç porsiyon)
Günlük 200 gr sebze (iki-üç porsiyon)
Biri yağlı balık olmak üzere haftada en az iki kez balık
Alkollü içeceklerin tüketimi erkeklerde günlük iki kadeh (20 gr/gün alkol) ve gebe olmayan kadınlarda günlük bir kadeh (10 gr/gün alkol) ile sınırlandırılmalı

Kilo Yönetimi: Hem kilo fazlalığı hem de obezite, KAH'da ölüm riski artışı ile ilişkilidir. Obez ve aşırı kilolu kişiler, kan basıncı, dislipidemi ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkiler elde etmek için kilo verme konusunda öğütlenmelidir. Vücut kitle indeksinin 18,5-24,9 kg/m² ve bel çevresinin erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88 cm olması önerilmekle beraber erkeklerde <94 cm kadınlarda <80 cm olması hedeflenmelidir (3,13-17). Uyku apnesi, KV mortalite ve morbiditesinde artış ile ilişkili bulunmuş olup özellikle obez hastalarda dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir (3,4).

Fizik Aktivite: Düzenli fiziksel aktivite, bilinen KDH'si olan hastalarda KV morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkilidir. İKH olan hastaların haftada ≥ 3 kez, 30 dakika süren, orta şiddetli yoğunlukta aerobik ve izotonik egzersiz (tempolu yürüme, bahçe işleri, ev işleri, yüzme, bisiklet sürme gibi) yapması önerilmektedir. İzometrik egzersizler (eklem hareketi olmaksızın kas kasılmasının olduğu statik egzersiz) miyokard oksijen ihtiyacını arttırdığı için önerilmez (3,4,14). Tablo 3'te fizik aktivite yoğunluk skalası ve örnekleri özetlenmiştir (14,18).

Lipit Yönetimi: Dislipidemisinin, farmakolojik olarak ve yaşam tarzı girişimleri ile lipit kılavuzlarına göre tedavi edilmesi önerilmektedir (4,19). Bilinen KDH'si olan hastalar, KV olaylar için çok yüksek riskli kabul edilir ve bu hastalarda düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesinden bağımsız olarak statin tedavisi düşünülmelidir. Yapılan çalışmaların meta-analizlerinde LDL-K düzeyinde 1,0 mmol/L azalmanın KV mortalite ve ölümcül olmayan MI'de %20-25 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,20). Tedavi hedefi LDL-K düzeyinin <70mg/dL (<1,8 mmol/L) olmasıdır ya da hedef düzeye ulaşamıyorsa LDL-K düzeyinin >%50 oranında azaltılmasıdır. Hastaların çoğunda statin monoterapisi ile bu hedefe ulaşılabilir. Diğer girişimler (Örneğin; fibratlar, resinler, nikotinik asit, ezetimib) LDL-K'yi düşürebilir fakat bu alternatiflerin klinik

Tablo 3. Fizik aktivite yoğunluk sınıflaması (14)					
Mutlak yoğunluk			Rölatif yoğunluk		
Yoğunluk	MET	Örnek	% KHmax	RPE (Borg skala skoru)	Konuşma testi
Hafif	1,1-2,9	Yürüyüş <4,7 km/s hızda, hafif ev işleri	50-63	10-11	
Orta	3-5,9	Hızlı tempolu yürüme (4,8-6,5 km/s hızda), yavaş bisiklet sürme (15 km/s hızda), boyama/dekorasyon, vakumlama, bahçe işleri (çim biçme), golf, tenis (çiftler), dans, su aerobiği	64-76	12-13	Nefes hızlı ama uyumlu tam cümleler konuşabiliyor
Ağır	≥ 6	Yarışmalı yürüyüş, koşu veya jogging, bisiklet sürme >15 km/s, ağır bahçe işleri (sürekli kazma veya çapalama), yüzme turları, tenis (tek)	77-93	14-16	Çok sert nefesle beraber, rahatça uyumsuz bir konuşma yapabiliyor

MET (metabolik eşdeğer) olup aktivite halindeki enerji tüketiminin istirahat halindeki enerji tüketimine bölünmesi ile elde edilir, 1 MET: Dinlenme aşamasında yakılan enerji miktarıdır ve 3,5 mL O₂ kg/dk oksijen tüketimine eşdeğerdir, RPE: Algılanan efor düzeyi (20 puan Borg skoru üzerinden), % KHmax: Maksimum kalp hızı düzey yüzdesi (maks kalp hızı: 220-yaş)

sonuçlar üzerine hiçbir faydası bildirilmemiştir (3,4,14). Yüksek trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi artmış KDH riski ile ilişkili olsa da, klinik çalışma kanıtı tedavi hedeflerini belirlemede şuan için yetersizdir (3,4,21-23).

Kan Basıncı Kontrolü: KDH olan hastalarda aynı zamanda hipertansiyon varsa sistolik kan basıncının (SKB) <140 mmHg ve diyastolik kan basıncının (DKB) <90 mmHg'ye indirilmesi önerilmektedir. SKB/DKB değerlerini 130-139/80-85 mmHg aralığı içindeki değerlere düşürmeyi önermek daha akılcı olabilir. Diyabetiklerde kan basıncı hedefi <140/85 mmHg olarak önerilmektedir (3,4,14).

Kan Şekerı Kontrolü: Diabetes mellitus (DM) KV komplikasyonlar için güçlü bir risk faktörü olup, genellikle glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) düzeyinin <%7 (53 mmol/mol) ve bireysel bazda <%6,5-6,9 olacak şekilde (48-52 mmol/mol) tedavi edilmesi önerilmektedir (3,4,14). Bunun yanında glukoz düzeyi kontrolü; yaş, komplikasyonların varlığı ve diyabetin süresi gibi hastanın özelliklerine bağlı olarak bireysel değerlendirmeler temelinde yapılmalıdır. ACC/AHA kılavuzuna göre kronik İKH olanlarda rosiglitazon tedavisinin kullanımı önerilmemektedir (3).

Psikoloji Yönetimi: Anjiyografik olarak KDH tanısı koyulan olguların yaklaşık %20'e depresyon eşlik etmektedir. Birçok gözlemsel çalışmada depresyon ile KV olaylar arasında ilişki gösterilmiştir. KKAH olan olgularda psikoterapi veya seratonin geri alım inhibitörleri güvenli bir şekilde kullanılmakla beraber depresyonun tedavi edilmesinin kardiyak sonlanım noktaları üzerine yararlı etkilerine dair kanıtlar yetersizdir. Aynı zamanda KKAH olan olgularda depresyonun yanı sıra psikososyal stresin azımsanmayacak kadar sık olduğu ve artmış KV olay riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Psikolojik girişimler psikososyal strese karşı koymada ve sağlıklı davranışlar ile yaşam tarzı değişikliklerinin başarıya ulaşmasında etkili olabilmektedir. Bu girişimler bireysel veya grup danışmanlığı, bireysel-davranışçı terapi, stres yönetimi programları, meditasyon, otojenik eğitim, biyolojik geri besleme, nefes alma, yoga ve/veya kas gevşeme teknikleridir. Sonuç olarak klinik olarak anlamlı depresyon, anksiyete veya düşmanlık belirtileri olan hastalarda psikoterapi, farmakoterapi veya ortak bakım programlarının düzenlenmesi düşünülebilir. Böyle bir yaklaşımın kardiyak sonlanım noktaları düzeltereği konusundaki kanıtlar yeterli olmasa da, duygudurum belirtilerini azaltarak ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumu arttırarak yaşamın sağlık kalitesinin arttırılmasına ve KAH'dan korunmaya destek olabilir (3,4,14).

B) Farmakolojik Tedavi (Tablo 4)

Platelet İnhibitörleri: Kontrendikasyon olmadıkça akut ve kronik İKH olan hastaların hepsine rutin olarak süresiz 75-162 mg/gün aspirin kullanması önerilir. Aspirine

alerjisi veya intoleransı olan ve aspirin kullanamayan hastalara 75 mg/gün klopidogrel verilebilir. 75-162 mg/gün aspirin ve 75 mg/gün klopidogrel kombinasyonunun KKAH olan hastalarda kullanımının KV olayları önlemede faydası gösterilmemiş olmakla beraber seçilmiş yüksek riskli hastalarda kullanımı düşünülebilir fakat rutin kullanımı önerilmemektedir. Kronik İKH'de dipridamol kullanımı ise önerilmez (3,4,24,25).

Beta Blokerler: Beta bloker tedavi angina tedavisinin köşe taşlarından biri olup, anti iskemik özellikleri yanında antihipertansif ve antiaritmik etkilere de sahiptir. Kalpte β_1 ve adrenerjik reseptörleri bloke ederek miyokardiyal kontraktileti ve kalp hızını azaltarak oksijen ihtiyacını azaltırlar. Ayrıca sol ventrikül duvar geriliminde azalmaya yol açarak kan akımının epikarddan endokarda yeniden dağılımına izin verir. MI sonrası beta bloker kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. MI öyküsü olmayan stabil anginalı hastalarda mortalite üzerine etkisi tam olarak kanıtlanmamış olmakla beraber semptomatik düzelme üzerine olumlu etkileri dokümanite edilmiştir. Kronik stabil anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi veya hafifletilmesi için beta bloker tedavi kullanılmalıdır. Akut koroner sendrom (AKS) öyküsü ve normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) olan hastalarda üç yıla kadar devam edilmek suretiyle, reinfarktüsü ve ölümü önlemek amacıyla beta bloker ajanlar kullanılmalıdır. Aynı şekilde LVEF \leq %40 olan kalp yetersizliği veya geçirilmiş infarktüsü olan hastalarda da beta bloker ajanlar (karvedilol, metoprolol süksinat veya bisoprolol) reinfarktüsü ve ölümü önlemek amacıyla kullanılmalıdır. Koroner veya nonkoroner vasküler hastalığı olan ve yukarıdaki kriterler dışında kalan tüm hastaların kronik tedavisinde reinfarktüsü ve ölümü önlemek amacıyla beta bloker kullanımı düşünülebilir. Beta bloker kullanımı ile ilgili en önemli yan etkiler β_2 reseptörlerin blokajı ile ilişkilidir. Bronkokonstrüksiyon, diyabetik hastalarda hipoglisemik reaksiyonların maskelenmesi, klodikasyonda kötüleşme, yorgunluk, egzersiz yapamama, libido azalması, erektil disfonksiyon başlıca yan etkileridir. Bunların yanında daha çok beta bloker ajanların lipid solübilitesi ile ilişkili olduğu düşünülen uykuya meyil, letarji, depresyon ve canlı rüya görme gibi santral sinir sistemiyle ilişkili yan etkileri de olabilir. Bunlara ek olarak beta bloker kullanımına bağlı semptomatik bradikardi ve kalp yetersizliğinde kötüleşme de görülebilir. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ile beraber kullanıldığında ciddi bradikardi ve hipotansiyon görülebilir. Stabil angina tedavisinde beta bloker dozunun istirahatte kalp hızı 55-60/dk olacak şekilde ayarlanması önerilir. İlaç kesileceği zaman dozun 3-10 gün içinde azaltılarak kesilmesi anginal alevlenmeyi önlemek açısından önemlidir (3,4,24,26-30).

Kalsiyum Kanal Blokerleri: KKB'ler vasküler düz kas ve miyokard hücrelerinde kalsiyum kanallarını bloke ederek arteriyel dilatasyon ve kontraktilitede azalma ile miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltırlar. Bu etkilerine ek olarak koroner dilatasyon yaparak koroner spazmı önler. Ayrıca verapamil ve diltiazem (nondihidropridin ajanlar) kalp hızını azaltır. KKB'ler üç grup altında sınıflanır;

- 1) Dihidropridin türevleri (amlodipin, nifedipin gibi),
- 2) Benzothiazepinler (diltiazem),
- 3) Fenilalkilaminler (verapamil).

Yapılan çalışmalarda KKB'lerin angina/iskemi iyileştirmede beta blokerler kadar etkili olduğu, anginal atakların sayısını azalttığı ve eforla ilişkili ST segment depresyonunu hafiflettiği gösterilmiştir (3,4,24,26-28,31,32). Dolayısıyla beta blokerlerin yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği durumlarda yavaş salımlı uzun etkili

dihidropridin ve nondihidropridin ajanların kombinasyonu veya monoterapide kullanılmaları düşünülebilir. Bunun yanında beta bloker tedaviye alternatif olarak antianginal olarak başlangıç tedavisi olarak uzun etkili nondihidropridin türevi ajanların kullanımı da düşünülebilir. KKB kullanımı ile en sık görülen yan etkiler hipotansiyon, flushing, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Nondihidropridin türevi ajanların kullanımı ile beraber konstipasyon sıklıkla görülür (3,4,24,26-28).

Nitrogliserin ve Nitratlar: Kalbin iş yükünü ve oksijen ihtiyacını sol ventrikül ön yük ve ard yükünü azaltırlar. Bunun yanında diyastol sonu basıncı azaltarak, epikardiyal damarların vazodilatasyonu ve iskemik dokuya kollateral kan akımını iyileştirerek kan akımını iskemik subendokarda yönlendirerek yeniden dağıtır. Sonuç olarak efor ilişkili miyokard iskemisini azaltabilir, semptomları hafifletir ve

Tablo 4. 2013 Avrupa Kalp Cemiyeti ve 2012 Amerikan Kalp Cemiyeti kılavuzlarına göre kararlı koroner arter hastalığı yönetiminde farmakolojik tedavi önerileri (3,4)

Endikasyonlar	2012 ve 2014 Focused Update Kararlı KAH Tanı ACC/AHA ve Yönetimi Kılavuzu önerileri	2013 ESC KAH Tanı ve Yönetimi Kılavuzu önerileri
Anjina/iskemi tedavisi		
Kısa etkili nitratlar önerilmektedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B
Kalp hızını ve semptomları kontrol etmek için tedavide ilk olarak beta blokerler ve/veya kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmelidir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Kalp hızı, kan basıncı ve toleransa göre, ikinci sıra tedavide, uzun etkili nitratlar veya ivabradin veya nikorandil veya ranolazin eklenmesi önerilmektedir	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi A; Beta-blokerle kombinasyonu Sınıf 2a Kanıt Düzeyi B; İlk basamak tedavide (Öneriler sadece ranolazin için)	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi B
İkinci sıra tedavi için trimetazidin kullanılması düşünülebilir	-	Sınıf 2b Kanıt Düzeyi B
Komorbidite/toleransa göre seçilmiş hastalarda ikinci sıra tedavinin birinci sıra olarak kullanılması düşünülebilir	-	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi C
Geniş iskemik alanı (>%10) olan asemptomatik hastalarda beta blokerlerin kullanılması düşünülebilir	-	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi C
Vazospastik anjinası olan hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratların kullanılması düşünülebilir ve b-blokerlerden kaçınılmalıdır	-	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi B
Olay önlenmesi		
Tüm KKAH hastalarına günlük düşük doz (75-162 mg) aspirin önerilmektedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Aspirine toleranssızlık durumunda alternatif olarak klopidogrel endikedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B
Tüm KKAH hastalarına statinler önerilmektedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Diğer durumların varlığında (ör: kalp yetersizliği, hipertansiyon veya diyabet) ADE inhibitörlerinin (veya ARB'ler) kullanılması önerilmektedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Şelasyon tedavisi	Sınıf 2 Kanıt Düzeyi B (2014 Update)	-
Sınıf 1: Önerilir/gereklidir, Sınıf 2a: Yarar>risk, düşünülmelidir, Sınıf 2b: Yarar>risk düşünülebilir, Sınıf 3: Önerilmez, Kanıt düzeyi A: Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya meta-analizlerden elde edilen veriler, Kanıt düzeyi B: Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler, Kanıt düzeyi C: Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar, KAH: Koroner arter hastalığı, ACC/AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti, ESC: Avrupa Kalp Cemiyeti KKAH: Kararlı koroner arter hastalığı, ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri		

egzersiz toleransını arttırır. Dolayısıyla beta blokerlerin yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği durumlarda uzun etkili nitratların kombinasyonu veya monoterapiye kullanılmalıdır. Bunun yanında anginal atağının erken giderilmesini sağlamak için kısa etkili sublingual nitroglicerinin veya nitroglicerinin sprey kullanılması önerilir. KKAH'de nitratların prognoz üzerine etkisini değerlendiren uzun süreli bir çalışma yoktur. Ancak akut Mİ sonrası yapılan çalışmalarda nitrat kullanımının sağkalım ve prognoz üzerine yararı gösterilememiştir (33,34). Uzun etkili nitratların endotel üzerine olumsuz etkileri nedeniyle ilk tercih olarak değil de beta bloker ya da KKB'lerin kullanılmadığı, tolere edilemediği ya da yeterli olmadığı hallerde tercih edilmesi önerilmektedir (3,4,35). Oral nitratlar reflüyü önlemek için yemeklerle alınmalıdır. Baş ağrısı sık olarak görülür. Ciddiyeti sürekli kullanım ile azalır ve genelde doz azaltılmasıyla kontrol edilebilir. Bunun yanında flushing, baş dönmesi ve postural hipotansiyon görülebilir. İlk 24 saat içinde sildenafil ve verdanafil veya 48 saat içinde tadalafil kullanımı durumunda hayatı tehdit eden ciddi hipotansiyon gelişebileceğinden bu süre içinde bu ilaçları alan hastalarda nitrat kullanımından kaçınılmalıdır. Uzun süre nitroglicerinin ve uzun etkili nitratların kullanımının ana problemi nitrat toleransının gelişimidir. Bu durum yeterli nitratsız aralıklarla (8-12 saat) nitrat tedavisinin yapılması ile aşılabılır (3,4,24,26-28).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADEİ) sol ventriküler disfonksiyonu yokluğunda dahi İKH'de potansiyel KV koruyucu etkileri ile morbidite ve mortaliteyi azalttığı uzun zamandan beri bilinmektedir (24,26-28,36,37). Başlıca ön yükü ve bir miktar da ard yükü azaltarak miyokard oksijen ihtiyacını azaltarak kronik stabil angina tedavisinde faydalıdır. Kontrendikasyon olmadıkça hipertansiyon, diyabet veya EF \leq %40 olan stabil anginalı olgularda ADEİ'ler kullanılmalıdır. Normal LVEF'ye sahip stabil anginalı olgularda da kullanılması düşünülmelidir. ADEİ'lerin tolere edilemediği durumlarda aynı sınıfla önerilerle anjiyotensin reseptör blokerleri kullanılır. Öksürük, hiperkalemi, azalmış glomerüler filtrasyon hızı, ürtiker, anjiyoödem ADEİ'lerin ciddi yan etkileri arasındadır. Herediter anjiyoödem ve bilateral renal arter darlığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (3,4,24,26-28).

Lipit Düşürücü Ajanlar: KAH olan hastalarda 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz (HMG-KoA) redüktaz inhibitörlerinin (statinler) hastalık progresyonunu ve KV olayları azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24,26-28,38-43). KAH veya KAH eşdeğeri olan olgular KV olaylar için yüksek riskli kabul edilirler veya bu hastalara yaşam tarzı değişikliğine ek olarak kontrendikasyon veya belgelenmiş advers olay olmadıkça LDL-K düzeyinden bağımsız olarak statin tedavisinin verilmesi önerilmektedir

(3,4,14,20). Tedavi hedefleri LDL-K düzeyinin $<$ 70 mg/dL ($<$ 1,8 mmol/L) olmasıdır ya da hedef düzeye ulaşamıyorsa LDL-K düzeyinin $>$ %50 oranında azaltılmasıdır (3,4,14,24,44). Hastaların çoğunda statin monoterapi ile bu hedefe ulaşılabilir. Fakat tedaviye yanıtın alınmadığı durumlarda diğer girişimler (Örneğin; fibratlar, resinler, nikotik asit, ezetimib) LDL-K düzeyini düşürebilir fakat bu alternatiflerin klinik sonuçlar üzerine hiçbir faydası bildirilmemiştir. Nikotik asit LDL-K ve trigliserid seviyelerini azaltırken HDL-K düzeyini arttırır. Ayrıca lipoprotein (a) düzeyini de da düşürmektedir. Fibrat asit türevleri LDL-K seviyesi üzerine pek etkili olmayıp trigliserid düzeyleri 400 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda düşünülmelidir. Yüksek trigliserit ve düşük HDL-K düzeyi artmış KV hastalık riski ile ilişkili olsa da, tedavi hedeflerini belirlemek için klinik çalışma kanıtı şu an yetersizdir (3,4,21-23). Statinlere bağlı olarak miyopati veya hepatit gelişimi oldukça nadir görülmektedir. Tedaviye başladıktan veya doz artırımını takiben üç ay sonra özellikle karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak kronik olarak bu ilaçları kullanan hastalarda rutin kan tetkiklerinin yapılması gerekli olmayıp beklenmedik bir etki gelişiminden şüphelenildiğinde kan tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (3,4,24,28).

Ranolazin: İskemiye bağlı olarak miyokard hücresi içine artmış sodyum girişine neden olur ve bu durum sodyum/kalsiyum değişimi ile artmış hücre içi kalsiyum düzeyi ile sonuçlanır. Artmış sitozolik kalsiyum relaksasyonda ve diyastolik fonksiyonda bozulmaya ve vasküler kompresyona bağlı azalmış koroner perfüzyona neden olur. Ranolazin iskemik miyokard hücresindeki geç sodyum kanallarını selektif olarak inhibe ederek etki gösteren yeni bir anti-anginal ajandır. Böylelikle sitozol içine sodyum bağımlı kalsiyum girişinde ve intraselüler kalsiyum düzeylerinde azalmaya yol açarak diyastolik sertlikte azalmaya ve diyastolik kan akımında iyileşmeye neden olur. Kalp hızı, kontraktilete ve kan basıncı üzerine olumsuz etkisi yoktur. Aynı zamanda iskemik sırasında enerji üretimini yağ asidi metabolizmasından glukoz metabolizmasına kaydırıldığı, açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (24,26-28,45). Kararlı anginada ranolazin monoterapi plasebo ile kıyaslandığında ranolazinin total egzersiz süresini, angina başlama süresini, egzersiz testinde \geq 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresini iyileştirdiği saptandı (46). Kararlı anginada ranolazin kombine tedavisi değerlendirilmesi çalışmasında standart anti-anginal tedaviye (amlodipin, diltizem veya beta bloker) rağmen hala semptomatik olan olgularda tedaviye ranolazin eklendiğinde, angina sıklığında ve nitroglicerinin kullanımında azalma olduğu, total egzersiz süresinde ve egzersiz testinde \geq 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresinin iyileştiği saptandı (47). Benzer anti-anginal fayda

maksimal KKB tedavisine rağmen hala semptomatik olan olguların alındığı kronik angina'da ranolazinin etkinliği çalışmasında da bulunmuştur (48). Tip 2 DM'si ve antianginal tedaviye rağmen semptomatik olan kronik İKH olan olgularda ranolazinin etkinliğinin değerlendirilmesi çalışmasında da ranolazinin angina frekasını ve nitrogliserin kullanım ihtiyacını azalttığı saptanmıştır (49). ST segment elevasyonsuz AKS ile başvuran hastalarda betabloker tedaviye ranolazin eklenmesinin reküren iskemi ve anginanın kötüleşmesini azaltmada etkili olduğu saptanmıştır (50). Sonuç olarak stabil anginası olan hastalarda ranolazinin, anginal atakların sıklığı, egzersiz süresi, treadmill testinde ST segment depresyonuna kadar olan süre ve sublingual nitrat kullanımı açısından yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Güncel kılavuzlarda, ranolazinin anginanın tedavisinde, maksimal antianginal tedavinin yetersiz kaldığı veya kullanılmadığı durumlarda kombine veya monoterapi olarak kullanılabilceğı belirtilmektedir (3,4,24,45).

İvabradin: Kalp hızı miyokardiyal oksijen tüketiminin major belirteçlerinden biri olup, kronik İKH tedavisinin temel amaçlarından biri de kalp hızının düşürülmesidir. İvabradin, sinüs düğümünde spontan diyastolik depolarizasyonu kontrol eden (yavaşlatır), sinüs düğüm I(f) pacemaker akımını selektif olarak inhibe ederek kalp hızını düşüren antianginal bir ajandır. Kardiyak inotropiye, kan basıncına ve intrakardiyak iletiye etki etmeden miyokardiyal oksijen talebini azaltır (4,24,27,51). Angina tedavisinde ivabradin ve atenolölü değerlendiren uluslararası bir çalışmada günde iki kez 7,5 mg dozda alınan ivabradinin günlük 100 mg atenolöl kadar etkili olduğu, total egzersiz süresini ve egzersiz testinde ≥ 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresini atenolöl ile benzer şekilde iyileştirdiğı saptandı (51). Günlük 10 mg amlodipin ile 7,5 mg günde iki kez alınan ivabradinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ivabradinin amlodipinle benzer şekilde total egzersiz süresini, angina başlama süresini, egzersiz testinde ≥ 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresini iyileştirdiğı saptandı (52). İvabradinin anti-anginal ve anti-iskemik etkinliğinin değerlendirildiğı başka bir çalışmada, betabloker tedavisine ivabradin eklenmesi ile plaseboya göre total egzersiz süresinde anlamlı dercede artış olduğu saptandı (53). İKH ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVEF < 40) olan hastalarda standart medikal tedaviye ivabradin eklenmesinin mortalite ve morbidite üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm çalışma popülasyonu ele alındığında standart medikal tedaviye ivabradin eklenmesinin, KV ölüm veya Mİ ve/veya yeni başlangıçlı veya kötüleşen kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan birleşik sonlanım noktası üzerine etkisi olmadığı saptandı. Ancak bu çalışmanın alt grup analizinde kalp hızı >70 /dk olan hastalar değerlendirildiğinde,

ivabradinin birleşik son noktada anlamlı azalmaya yol açtığı görüldü. Aynı çalışmada angina nedeniyle kısıtlanmış hastalar ele alındığında, ivabradinin bu hasta grubunda KV ölüm, Mİ ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini %24, Mİ nedeniyle hastaneye yatışı %42 oranında azalttığı bulunmuştur. Özellikle istirahat kalp hızı >70 /dk olan ve angina nedeniyle kısıtlanmış hastalarda bu faydanın daha fazla olduğu, birleşik birincil sonlanım noktasında %31, Mİ nedeniyle hospitalizasyonda %73 ve koroner revaskülarizasyon ihtiyacında %59 oranında azalmaya neden olduğu saptanmıştır (54,55). Sonuç olarak, standart antianginal tedaviye (beta bloker, KKB) rağmen semptomatik olan ve kalp hızı >70 /dk olan kronik stabil anginalı hastalarda kalp hızı ve toleransa göre ivabradin eklenmesinin düşünülmesi önerilmektedir. İvabradin, Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı tarafından sinüs ritminde, kalp hızı 60 atım/dakikayı geçen, beta-blokerlerle yeterli derecede kontrol edilemeyen ya da tolere edemeyen hastalarda kronik kararlı anjina pektoris tedavisi için onaylanmıştır (3,4,24). En önemli yan etkileri bradikardi ve genellikle geçici olarak görülen görme alanının bir kısmında parlaklığın artışı (fosfen benzeri etki), bulanık görme gibi görsel bozukluklardır (3,4,24).

Nikorandil: Nikorandil, nikotinamidin nitrat türevi olup vasküler düz kaslarda adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanallarını uyararak hiperpolarizasyona neden olur. Böylelikle hücre içine kalsiyum girişini inhibe eder (indirek kalsiyum kanal blokajı). Bu durum vasküler relaksasyona, dolayısıyla epikardiyal koroner arterlerin dilatasyonuna neden olur. Aynı zamanda vazodilatör etkiye bağılı olarak hem ön yükü hem de ard yükü azaltır. Kontraktilite ve ileti üzerine etkisi yoktur. Antianginal etki ve güvenilirliği nitratlar, beta-blokerler ve KKB'lere benzerdir (3,4,24,27). Anginada nikorandilin etkisi çalışmasında standart anti-anginal tedaviye nikorandil eklenmesi plaseboyla karşılaştırıldığında KV ölüm, nonfatal Mİ ve angina nedeniyle hospitalizasyondan oluşan primer sonlanım noktasında anlamlı şekilde %17 relatif risk azalması ile ilişkili bulunmuştur (56). Yapılan bir çalışmada uzun dönem oral nikorandil kullanımı ile kararlı anjinası olan hastalarda plağın kararlı hale gelebileceğı bildirilmiştir (57). Beta-bloker ve KKB tedavisine rağmen semptomatik olan hastalarda tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Flushing, çarpıntı, halsizlik, baş ağrısı, bulantı, kusma ve mukozal ülserler genellikle görülebilen yan etkileridir. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmasına rağmen ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almamıştır (3,4,24,27).

Trimetazidin: Anti-iskemik mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber miyokard hücrelerinde yağ asidi meatbolizmasını (β -oksidasyon) inhibe edip sekonder olarak glukoz metabolizmasını (glikoliz) artırarak iskemiye hücrel toleransı arttırdığı düşünülmektedir.

Kronik İKH olan olgularda nitrogliserin kullanımını ve anginal epizotları azalttığı, egzersizle iskeminin ortaya çıkışını geciktirdiği ve koroner akım rezervini artırdığı rapor edilmiştir (3,4,24,27,58,59). Şelasyon tedavisini değerlendirme çalışmasında (TACT) beta bloker ve uzun etkili nitrat kullanımına rağmen semptomatik olan hastalara trimetazidin verildiğinde plaseboya göre anginal epizotlarda azalma olduğu saptanmıştır (60). Anti-iskemik etkisi kalp hızı veya kan basıncındaki değişikliklerle ilişkili değildir. Trimetazidin, KKAH hastalarında geniş sonlanım çalışmalarında değerlendirilmemiştir. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal yan etkiler olup insidansı düşüktür. Bunun yanında bulantı, baş ağrısı ve hareket bozukluklarına da yol açtığı bildirilmiştir. Günde üç kez 20 mg dozda propranolol ile benzer anti-anginal etkinliği olan anti-iskemik metabolik modülatördür (3,4,61). Parkinson, huzursuz bacak sendromu, tremor ve diğer hareket bozuklukları varlığında ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda kullanılmaması önerilmektedir (4,24). Sonuç olarak standart antianginal tedaviye rağmen semptomatik olgularda veya standart tedaviye intolerans durumunda veya revaskülarizasyon tedavisine uygun olmayan olgularda ikincil sırada tercih edilmesi önerilmektedir. Şu an için EMA KKAH'nde ikincil sırada kullanımına onay verirken FDA henüz ABD de kullanımını onaylamamıştır (3,4,24).

Diğer Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Fasudil: Rho-kinaz asetil kolin, endotelin, norepinefrin serotonin, platelet derive faktör gibi konstrüktör ajanlara yanıt olarak vazokonstrüktör yanıtın oluşmasında rol alan hücre içi sinyal molekülüdür (24,62). İnsan ve hayvan çalışmalarında rho-kinaz inhibitörlerinin etkili bir şekilde koroner arter spazmını azalttığı veya önlediği gösterilmiştir. Fasudil selektif rho-kinaz inhibitörü olup, günümüzde Japonya'da subaraknoid kanamalara bağlı serebral vazokonstrüksiyonu önlemek amacıyla ve antianginal ajan olarak kullanılmaktadır. Vicari ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada standart tedaviye fasudil eklenmesinin plaseboya göre total egzersiz süresinde ve egzersiz testinde ≥ 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (24,63).

Allupurinol: Hücresel oksidatif stresin güçlü bir meadiyatörü olan ksantin oksidazı inhibe ederek etki gösterir. Deneysel çalışmalarda allupurinolün vasküler ve miyokardiyal oksidatif stresi, miyokardiyal oksijen tüketimini ve endotelial disfonksiyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir (4,24). Yapılan çalışmalarda yüksek dozlarda kullanıldığında, kronik İKH olan olgularda angina başlama zamanını ve egzersiz testinde ST segment depresyonu gelişim süresini arttırdığı rapor edilmiştir (4,64,65). Standart tedaviye yanıt vermeyen olgularda kullanılabileceği rapor

edilmiştir. Fakat antia-anginal etkinlik için yüksek dozlarda kullanımına bağlı özellikle renal fonksiyon bozukluğu olanlarda hipersensitivite reaksiyonlarının, nadiren de olsa Steven Jhonson sendromu ve toksik epidermal nekroz gibi ağır klinik durumların gelişebileceği de akılda tutulmalıdır (4,24).

Molsidomin: Sidninimin türevi bir ön ilaç olup karaciğerde metabolize olarak aktif metaboliti linsidomin ile ara metabolitlere ve nihayet aktif nitrik oksite dönüşerek, isosorbit dinitrata benzer şekilde anti-iskemik etkiler gösteren anti-anginal bir ajandır (4,66-68).

Şelasyon Tedavisi: Disodyum etilen diamin tetraasetik asitin (EDTA) seri infüzyonlar şeklinde uygulanmasını içeren bir tedavi olup, bu tedavinin damar duvarındaki oksidatif stresi azaltarak aterosklerotik damarda kan akımını iyileştirdiği, anginayı tedavi ettiği ve kardiyak olaylara karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür. Bir takım anektodal yayınlar bu tedavinin anginayı iyileştirdiğini bildirmiştir (45). Bununla beraber intermitant kladikasyonu ve kronik İKH olan olgularda yapılan çalışmada egzersiz mesafesinde, bacak-kol indexinde veya "digital subtraction angiogram" görüntülerinde iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (69-71). Bu tedavinin kronik İKH olan olgulardaki etkisini değerlendirmek için efor testi pozitifliği olan 82 hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, şelasyon tedavisinin total egzersiz süresi, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalite skoru üzerine olumlu etkisi saptanamamıştır (72). Daha önceden Mİ öyküsü olan hastalarda şelasyon tedavisi ile plaseboyu karşılaştıran randomize kontrollü Tactical Aviation Control Team (TACT) çalışmasında total mortalite, rekürren Mİ, inme, koroner revaskülarizasyon veya angina nedeniyle hospitalizasyondan oluşan primer sonlanım noktasında ılımlı şekilde faydalı bulunmuş. Bununla beraber hastaların bir kısmının takip süresince hayatını kaybetmesi ve tedavinin bilimsel dayanağının yeterli olmaması nedeniyle çalışmanın yazarları rutin olarak bu tedavinin uygulanmasını önermemişlerdir (73). Ayrıca EDTA'nın hızlı bir şekilde uygulanması hipokalsemi, böbrek yetersizliği ve ölümlü sonuçlanabilmektedir. ACC/AHA 2014 KKAH'nin tanı ve yönetimi güncellenen kılavuzunda daha önceden (2012) sınıf üç endikasyon verilen bu tedavi sınıf 2b'ye yükseltilmiş fakat bu tedavinin İKH'de faydasının son derece sorgulanabilir olduğu belirtilmiştir. FDA KV hastalıkların tedavisinde ve korumada bu tedavinin uygulanabilirliğini henüz onaylamamıştır (45).

Diğer: Kronik İKH olan veya olmayan postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (östrojen) günümüzde birincil ve ikincil KV korumada önerilmemektedir. Antioksidan özelliği olan A, C ve E vitaminlerinin KAH olan hastalarda rolü net değildir ve sekonder korumada önerilmemektedir. Aynı şekilde artmış homosistein düzeylerinin folat veya B6 veya B12

vitaminleri ile tedavisi veya sarımsak, koenzim Q, selenyum ve kromiyum kullanımı önerilmemektedir. Bunun yanında kronik İKH olan hastalarda, özellikle yaşlı hastalarda yıllık grip aşısının yapılması önerilmektedir (3,4,28).

2. Revaskülarizasyon Tedavisi

AKS varlığında PKG'nin mortaliteyi ve nonfatal Mİ gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında yapılan çalışmalar ve meta-analizler sonucunda revaskülarizasyon tedavisinin (PKG veya KABG) KKAH'de optimal medikal tedaviyle (OMT) karşılaştırıldığında ölüm veya Mİ gelişimini azaltmadığı bildirilmiştir. Bunun yanında kronik stabil anginada revaskülarizasyon tedavisi yalnız OMT ile karşılaştırıldığında anginayı ve anti-anginal ilaç kullanım ihtiyacını daha etkili bir şekilde azaltmakta, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini daha fazla iyileştirmektedir (24,74,75). Tıbbi tedaviye karşı anjiyoplasti tedavisi çalışmasında tek damar hastalığı (TDH) ve çok damar hastalığı (ÇDH) olan olgularda PKG ve OMT karşılaştırılmıştır. TDH olanlarda ilk altı ay içinde PKG ile daha iyi semptomatik düzelme sağlanmakla beraber mortalite ve Mİ açısından fark izlenmemiştir. İki damar hastalığı olanlarda ise semptom, Mİ ve mortalite

açısından farklılık gözlenmemiştir (28,76). Tıbbi tedavi, anjiyoplasti veya cerrahi tedavi çalışmasında (MASS) proksimal sol ön inen arter lezyonu olan hastalar tıbbi tedavi, PKG veya KABG koluna randomize edilmiştir. Ölüm, Mİ, dirençli anginadan oluşan primer sonlanım noktası açısından gruplar arasında fark gözlenmezken, KABG kolunda tekrarlayan revaskülarizasyon işlemlerinde azalma görülmüştür (28,76,77). MASS iki çalışmasında ÇDH ve korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan stabil anginalı hastalar OMT, PKG ve KABG kollarına ayrılmış ve 10 yıllık takibe alınmışlardır. OMT ile karşılaştırıldığında, her ne kadar total mortalite açısından gruplar arasında fark bulunmasa da, revaskülarizasyon (PKG/OMT) tedavisi tüm nedenlere bağlı ölüm, Mİ veya revaskülarizasyon ihtiyacından oluşan birincil sonlanım noktasında OMT'den üstün bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada KABG'nin olaysız sağkalımın bağımsız prediktörü olduğu bildirilmiştir (78). Angina randomize müdahale tedavisi iki çalışmasında 1000'den fazla hasta PKG ve tıbbi tedavi için randomize edilmiştir ve 2,7 yıllık takip süresince ölüm veya Mİ'den oluşan primer sonlanım noktası tıbbi tedavi kolunda daha düşük bulunmuştur. Angina, egzersiz kapasitesi ve hayat kalitesi PKG kolunda düzelme göstermiş, revaskülarizasyon

Tablo 5a. 2014 Avrupa Kalp Cemiyeti/Avrupa Kalp ve Göğüs Cerrahisi Derneği miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu önerileri (74)

KAH yaygınlığı (anatomik ve/veya fonksiyonel)	Sağkalımı iyileştirmek için	Semptomatik iyileşme (OMT'ye rağmen semptomatik)
LMCA hastalığı (>%50 darlık)	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Proksimal LAD >%50 darlık	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
İDH veya ÜDH (>%50 darlık) + LVEF <%40	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Geniş iskemik alan (>%10)	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Açık kalan tek koroner arterin >%50 darlığı	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi C	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A

KAH: Koroner arter hastalığı, LMCA: Sol ana koroner arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, İDH: İki damar hastalığı, ÜDH: Üç damar hastalığı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, OMT: Optimal medikal tedavi

Tablo 5b. 2014 Avrupa Kalp Cemiyeti/Avrupa Kalp ve Göğüs Cerrahisi Derneği miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu önerileri (74)

Koroner arter hastalığı	2014 ESC/EACTS Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu	
	KABG	PKG
Proksimal LAD lezyonu olmaksızın 1 veya 2 damar hastalığı varlığı	Sınıf 2b Kanıt Düzeyi C	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi C
Proksimal LAD lezyonu + 1 damar hastalığı	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Proksimal LAD lezyonu + 2 damar hastalığı	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi C
LMCA hastalığı + SYNTAX skor ≤22	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B
LMCA hastalığı + SYNTAX skor 23-32	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi B
LMCA hastalığı + SYNTAX skor >32	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 3 Kanıt Düzeyi B
ÜDH +SYNTAX skor ≤22	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B
ÜDH +SYNTAX skor 23-32	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 3 Kanıt Düzeyi B
ÜDH +SYNTAX skor >32	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 3 Kanıt Düzeyi B

ESC/EACTS: Avrupa Kalp Cemiyeti/Avrupa Kalp ve Göğüs Cerrahisi Derneği, KABG: Koroner arter by-pass greftleme, PKG: Perkütan koroner girişim, LAD: Sol ön inen koroner arter, LMCA: Sol ana koroner arter, ÜDH: Üç damar hastalığı

insidansı tıbbi kolda daha fazla bulunmuştur (79). Revaskülarizasyon ve agresif ilaç kullanımının klinik sonuçlar üzerine etkisini değerlendirme çalışmasında OMT ile beraber PKG, yalnızca OMT ile karşılaştırılmış ve ölüm veya nonfatal Mİ'den oluşan birincil sonlanım noktaları benzer olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonunda yazarlar kronik İKH olan hastaların büyük bir kısmının OMT ve risk faktörlerinin agresif kontrolü ile tedavi edilebileceği ve PKG'nin ertelenebileceğini vurgulamışlardır. Bununla

beraber bu çalışmanın pozitif stres görüntülemeye dayanarak yapılan alt grup çalışmasında OMT'ye ek olarak yapılan PKG'nin iskemi azaltmada yalnız OMT'den daha üstün olduğu ve rezidüel iskeminin derecesinin gelecekteki ölüm veya Mİ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (80). Bu konuyu daha detaylı araştırmak için Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü tarafından kronik İKH ve dokümente orta-ciddi iskemisi olan hastalarda revaskülarizasyon tıbbi tedavi kombinasyonunun yalnızca tıbbi tedaviye KV ölüm veya

Tablo 6. 2011 Avustralya Servikal Kanser Vakfı/Amerikan Kalp Derneği/Kardiyak Anjiyografi ve Müdahaleler Derneği perkütan koroner girişim kılavuzu önerileri (75)

Koroner arter hastalığı	KABG		PKG	
	Sağkalımı iyileştirmek için	Semptomatik iyileşme (OMT'ye rağmen semptomatik)	Sağkalımı iyileştirmek için	Semptomatik iyileşme (OMT'ye rağmen semptomatik)
Proksimal LAD lezyonu olmaksızın 1 damar hastalığı varlığı	Sınıf 3 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 3 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
Proksimal LAD lezyonu + 1 damar hastalığı	Sınıf 2a Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 2b Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
Proksimal LAD lezyonu olmaksızın 2 damar hastalığı varlığı	Sınıf 2a Kanit Düzeyi B (Geniş iskemi) Sınıf 2b Kanit Düzeyi B (Geniş iskemi yok)	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 2b Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
Proksimal LAD lezyonu + 2 damar hastalığı	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 2b Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
ÜDH (proksimal LAD lezyonu var veya yok; SYNTAX skor >22)	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 2b Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
LMCA hastalığı	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B	Sınıf 2a Kanit Düzeyi B (SYNTAX skor ≤22; STS operatif riski ≥5) Sınıf 2b Kanit Düzeyi B (SYNTAX skor <33; STS operatif riski ≥2) Sınıf 3 Kanit Düzeyi B (Operasyona uygun hasta)	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B

KABG: Koroner arter by-pass greftleme, PKG: Perkütan koroner girişim, OMT: Optimal medikal tedavi, LAD: Sol ön inen koroner arter, LMCA: Sol ana koroner arter, ÜDH: Üç damar hastalığı, STS: Toraks Cerrahları Topluluğu

Tablo 7. Revaskülarizasyon tedavi önerileri

Öneriler
1. Sol ana koronerde >%50 darlık varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
2. Herhangi proksimal LAD'de >%50 darlık varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
3. Bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları veya KKY ile beraber iki, üç damar hastalığı varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
4. Tek kalan damarda >%50 darlık varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
5. İspatlanmış geniş iskemi alanı (>%10) varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
6. Kısıtlayıcı belirtiler veya OMT'ye cevap vermeyen/toleranssız belirtiler ile birlikte herhangi bir anlamlı stenoz varlığında devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir. Fakat bu hastalarda revaskülarizasyon tedavisinin prognoza katkısı bilinmemektedir
7. Dispne/kalp yetersizliği ile birlikte %50'den fazla darlık olan damarla beslenen en az %10 miyokard alanında iskemi veya canlılık varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
*Sol ana koroner veya proksimal LAD veya tek kalan damar dışındaki damar dışındaki bir damarla OMT ile kısıtlayıcı olmayan belirtiler veya <%10 iskemik alanı besleyen damar veya FFR ≥0,80 olan hastalarda revaskülarizasyon tedavisi önerilmez
OMT: Optimal medikal tedavi, LAD: Sol ön inen koroner arter, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, FFR: Fraksiyonel akım rezervi

Mİ'den oluşan primer sonlanım noktasında üstünlüğünü değerlendirmek için tıbbi ve invaziv yaklaşımların sağlık üzerine etkisini karşılaştıran uluslararası çalışma dizayn edilmiştir (24). Tıkalı arter çalışmasında yüksek riskli fakat asemptomatik hastalarda Mİ sonrası üçüncü-yirmi sekizinci günlerde total tıkalı artere rutin PKG uygulanmasının anginayı daha hızlı iyileştirdiği bulunmasına rağmen, uzun dönem kardiyak olaylar açısından tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir (81). Tip 2 diyabette by-pass cerrahisinin etkinliğinin araştırılması çalışmasında kronik İKH olan diabetik hastalarda erken revaskülarizasyon ile (PKG veya KABG) ile OMT karşılaştırılmış ve beş yıllık takip sonunda revaskülarizasyon grubunda sağ kalım avantajı izlenmemiştir. Herhangi bir nedene bağlı ölümden oluşan birincil sonlanım noktası ve ölüm, Mİ veya inmeden oluşan ikincil sonlanım noktası bakımından gruplar arasında fark gözlenmemiştir (82). Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda koroner arter by-pass cerrahisi çalışmasında kronik İKH ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda KABG ile birlikte OMT ve yalnızca OMT alan hastalar karşılaştırıldığında herhangi bir nedene bağlı ölümden oluşan birincil sonlanım noktasında gruplar arasında fark izlenmemiştir (83). KKAH'de fraksiyonel akım rezervi (FFR) kılavuzluğunda yapılan PKG ile tıbbi tedavinin karşılaştırılması çalışmasında, FFR aracılıklı PKG ile yalnızca OMT karşılaştırılmış ve revaskülarizasyon açısından FFR

aracılıklı PKG kolu üstün olmakla beraber ölüm veya Mİ açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir (84). PKG ile OMT'yi karşılaştıran 12 randomize çalışmayı içeren, yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde PKG ile semptomatik iyileşmenin daha fazla olduğu fakat PKG'nin mortalite, KV ölüm, nonfatal Mİ veya acil revaskülarizasyon riskini azaltmadığı bildirilmiştir (85). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda azalmış sol ventrikül fonksiyonu, sol ana koroner arter (LMCA) ya da üç damar hastalığı (ÜDH) olanlarda tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında KABG'nin sağ kalım üzerine faydalı olduğu ve yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (28,74,75). PKG ve KABG'yi karşılaştıran çalışmalarda bir yıllık takipte major klinik sonuçlar ile bir buçuk ve beş yıllık mortalite oranları benzer olarak bulunmuş, hedef damar revaskülarizasyon ihtiyacının ise PKG kolunda daha fazla olduğu bildirilmiştir (75). Yakın zamanlarda yayınlanan SYNTAX çalışmasında ÜDH ya da LMCA hastalığı olan hastalar PKG ve KABG kollarına randomize edilmişlerdir. Ölüm, inme, Mİ ve tekrarlayan revaskülarizasyondan oluşan birincil son noktalar KABG lehine bulunmuştur. Ölüm, inme ve Mİ'den ikincil sonlanım noktaları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Birincil sonlanım noktasında KABG lehine olan farkın esasen PKG grubunda da artmış revaskülarizasyon oranlarından kaynaklandığı bildirilmiştir (28,74,75,86). Bu çalışmada koroner anatomi, lezyonun yeri, karmaşıklığı ve fonksiyonel etkisini dikkate alarak oluşturulan SYNTAX

Tablo 8. Amerikan Kalp Cemiyeti ve Avrupa Kalp Cemiyeti tanı ve tedavi kılavuzlarına göre dirençli angina tedavi yöntemleri (3,4,45)

Tedavi yöntemi	2012 ACC/AHA Kararlı KAH Tanı ve Yönetimi Kılavuzu Önerileri	2014 ACC/AHA Kararlı KAH Tanı ve Yönetimi Güncellenen (Update) Kılavuzu Önerileri	2013 ESC KAH Tanı ve Yönetimi Kılavuzu Önerileri
Güçlendirilmiş harici konturpulsasyon (EECP)	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için EECP düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için EECP düşünülmelidir (değişiklik yok). Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için EECP düşünülmelidir. Sınıf 2a; Kanıt Düzeyi: B
Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)	Öneri yok	Öneri yok	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için TENS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: C
Spinal kord stimülasyonu (SCS)	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: C	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir (değişiklik yok). Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: C	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B
Transmiyokardiyal revaskülarizasyon (TMR)	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 3; Kanıt Düzeyi: A

ACC/AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti, ESC: Avrupa Kalp Cemiyeti, KAH: Koroner arter hastalığı, OMT: Optimal medikal tedavi

skorlama sisteminin LMCA lezyonu veya ÜDH varlığında kullanılması güncel kılavuzlarda sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir (74,75). Hastalar SYNTAX skoruna göre değerlendirilmiş, düşük (0-22) ve orta (23-32) skora sahip hastalarda birincil sonlanım noktaları bakımından her iki strateji arasında fark bulunmazken, yüksek skorlu (>32) hastalarda birincil sonuçlar KABG lehine bulunmuştur (28,74,75,86). Mevcut bilgiler ışığında güncel tedavi kılavuzlarında KKAH'de revaskülarizasyon tedavisi OMT ile kontrol edilemeyen ciddi iskemisi olan veya yüksek riskli koroner anatomisi olan bireylerde uygun tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (Tablo 5a, 5b, 6, 7). KKAH'de girişimsel tedavi yaklaşımı Şekil 2'de kısaca özetlenmiştir.

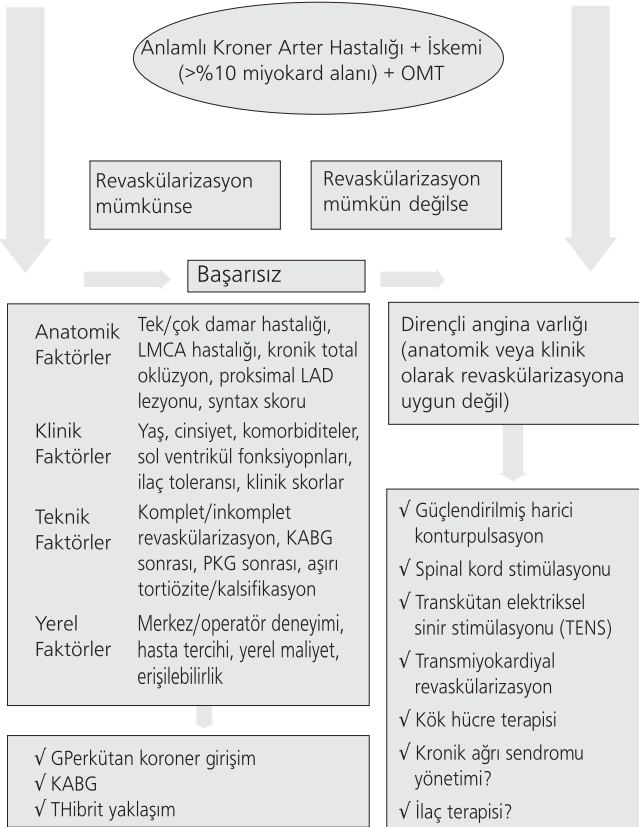
3. Dirençli Angina Tedavi Yöntemleri (Tablo 8)

Refrakter kronik anginası olan, medikal tedavi ile düzeltilemeyen ve/veya revaskülarizasyon tedavisi için uygun olmayan hastalarda C7-T1 aralığından spinal kord stimülasyonu (SCS), transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (ACC/AHA kılavuzunda yer almamaktadır) veya egzersiz sırasında diyastolik basıncı ve koroner kan akımını

artırmak için alt ekstremitelerin aralıklı kompresyonunu içeren güçlendirilmiş harici konturpulsasyon (EECP) tedavi yöntemlerinin anginanın giderilmesi amacıyla kullanılmaları düşünülebilir (3,4,28). Cerrahi veya perkütan transmiyokardial revaskülarizasyon (TMR) tedavisi etkisiz olduğu için bu tedavi yöntemi ESC kılavuzlarında sınıf 3 endikasyonla önerilmemektedir (4). 2014 yılında güncellenen ACC/AHA kılavuzunda ise TMR tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayıp sınıf 2b endikasyonla önerilmektedir (45). İskemik miyokarda kollateraller aracılığıyla kan akımını iyileştirmek için kollateral gelişimini arttırmayı amaçlayan vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü veya bu büyüme faktörlerinin üretimini artırmak için büyüme genlerini kodlayan gen tedavileri veya hücre bazlı tedavi yöntemleri (kemik iliği hücrelerini direkt veya indirekt ayırarak) deneysel olarak denenmektedir. Çalışmalar umut verici olmakla beraber büyük randomize çalışmalar olmadığından henüz tedavi kılavuzlarında yer almamaktadır. Akupunktur tedavisinin ise semptomları iyileştirmek veya KV riski azaltmak için kullanımı önerilmemektedir (3,4,28).

Sonuç

Tanı ve tedavideki son yıllardaki gelişmelere rağmen, İKH hala ülkemizdeki ve sanayileşmiş toplumdaki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Uygun tedaviyle semptomlar genellikle kontrol altına alınabilmekte ve prognoz önemli ölçüde düzelmektedir. Medikal tedavi KKAH'nin temel köşe taşı olup, hem hastanın semptomlarını hem de prognozu düzeltmek amacıyla hastanın bireysel gereksinimlerine uygun olarak ilaç seçimi yapılmalıdır. Bununla beraber kullanılan medikasyona bağlı yan etkilere veya intoleransa ve dirençli semptomlara bağlı olarak, hemodinamik parametreler üzerine olumsuz etkileri bulunmayan yeni kuşak anti-anginal ajanların kullanılmaları kılavuz önerileri doğrultusunda tedavide düşünülmelidir. Farmakolojik tedavinin yanında yaşam tarzı değişiklikleri konusunda da hastalar bilgilendirilmeli ve mutlaka tedavide yer almalıdır. OMT'ye rağmen semptomları devam eden olgularda güncel kılavuzların önerileri doğrultusunda revaskülarizasyon tedavisine gereksinim açısından hastalar değerlendirilmelidir. Genel olarak revaskülarizasyon öncesinde objektif olarak miyokardiyal iskemisi bulgusu gösterilmiş olmalıdır. Bunun yanında hastanın yaşı, eşlik eden diğer komorbid hastalıklar, OMT'ye rağmen devam eden anginanın şiddeti, noninvaziv testlerde iskeminin boyutu ve derecesi, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun varlığı ile KAH'ın boyutu ve dağılımı da göz önünde bulundurulmalıdır. Dirençli kronik anginası olan, medikal tedavi ile düzeltilemeyen ve/veya revaskülarizasyon tedavisi için uygun olmayan hastalarda EECP, SCS gibi alternatif tedavi yöntemleri güncel kılavuzların önerileri



Şekil 2. Kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan hastalarda girişimsel tedavi stratejisi (4)

OMT: Optimal medikal tedaviyle, LMCA: Sol Ana Koroner Arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, KABG: Koroner arter by-pass greftleme, PKG: Perkütan koroner girişim

doğrultusunda son basamak tedavi olarak saklanmalı ve düşünülmemelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazar Katkıları

Konsept: M.K., S.Ö. Dizayn: M.K., G.D. Veri Toplama veya İşleme: M.K., G.D. Analiz ve Yorumlama: M.K., M.M.C. Literatür Arama: M.K., S.Ö., B.K. Yazan: M.K., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chockalingam A, Balaguer-Vintro I, Achutti A, et al. The World Heart Federation's white book: impending global pandemic of cardiovascular diseases: challenges and opportunities for the prevention and control of cardiovascular diseases in developing countries and economies in transition. *Can J Cardiol* 2000;16:227-9.
2. Demirtaş M, Çaylı M. Kronik iskemik kalp hastalığı [Chronic ischemic heart disease]. Enar R, editör. *Temel Kardiyoloji, Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar*. Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. Sayfa 683-713.
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: 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. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-e164.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 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;34:2949-3003.
5. Critchley J, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.
6. Hubbard R, Lewis S, Smith C, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;14:416-21.
7. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080-7.
8. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-9.
9. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ausman LM, et al. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr* 1997;65:823-30.
10. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:441-9.
11. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632-46.
12. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. National Cholesterol Education Program Coordinating Committee. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
13. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012;223:1-68.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, 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 (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
15. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-32.
16. Arnlov J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010;121:230-6.
17. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Intern Med* 2010;170:1293-301.
18. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:364-9.

19. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
20. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
21. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
22. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
23. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1K-34K.
24. Al Mobeirek AF, Albackr H, Al Shamiri M, Albacker TB. Review of Medical Treatment of Stable Ischemic Heart Disease. *International Journal of Clinical Medicine* 2014;5:249-59.
25. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-8.
26. O'Rourke RA, O'Gara PT, Shaw LJ, Douglas JS. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease. Fuster V, Walsh RA, O'Rourke RA, Poole-Wilson P, editors. *Hurt's The Heart*, 12th edition. China: The McGraw-Hill Companies; 2008. p.1474-504.
27. Morrow DA, Boden WE. Stable ischemic heart disease. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease, A textbook of cardiovascular medicine*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier inc. 2015. p.1182-245.
28. Krishnaswamy A, Kapadia SR. Stable Angina. Griffin BP, editor. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 97-120.
29. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta Blockade after Myocardial Infarction: Systematic Review and Meta Regression Analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
30. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of Blood Pressure Drugs in the Prevention of Cardiovascular Disease: Meta-Analysis of 147 Randomized Trials in the Context of Expectations from Prospective Epidemiological Studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
31. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
32. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, 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): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
33. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. [No authors listed]. *Lancet* 1995;345:669-85.
34. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. [No authors listed]. *Lancet* 1994;343:1115-22.
35. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500-7.
36. Fox KM. European Trial on Reduction of Cardiac Events among Patients with Stable Coronary Artery Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial (the EUROPA Study). *Lancet* 2003;362:782-8.
37. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies J, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
38. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). [No authors listed]. *Lancet*. 1994 Nov 19;344:1383-9.
39. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
40. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
41. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 5963 with Diabetes: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
42. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus

- Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
43. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD. Treating to New Targets (TNT). Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
 44. Stone N, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
 45. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *JACC* 2014;64:1929-49.
 46. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Wolff AA; MARISA Investigators. Anti-Ischemic Effects and Long-Term Survival during Ranolazine Monotherapy in Patients with Chronic Severe Angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-82.
 47. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-16.
 48. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:566-75.
 49. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina: Results from the TERISA Randomized Clinical Trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2038-45.
 50. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of Ronalazine 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;53:1510-6.
 51. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. INITIATIVE Investigators. Efficacy of Ivabradine, a New Selective If Inhibitor, Compared with Atenolol in Patients with Chronic Stable Angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
 52. Ruzyllo WR, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabridine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris: A 3-Month Randomised, Double-Blind, Multicenter, Noninferiority Trial. *Drugs* 2007;67:393-405.
 53. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If Current Inhibitor Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina Receiving Beta-Blocker Therapy: A 4-Month, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
 54. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left-Ventricular Systolic Dysfunction (BEAUTIFUL): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
 55. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. BEAUTIFUL Investigators. Relationship between Ivabridine 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;30:2337-45.
 56. IONA Study Group. Effect of Nicorandil on Coronary Events in Patients with Stable Angina: The Impact of Nicorandil in Angina (IONA) Randomized Trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.
 57. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011;214:415-21.
 58. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279-88.
 59. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271-8.
 60. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy—the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;12:35-42.
 61. Cross HR. Trimetazidine for stable angina pectoris. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:857-75.
 62. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, et al. Fasudil Study Group. Efficacy and Safety of Fasudil in Patients with Stable Angina. A Double Blind Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1803-11.
 63. Sarı AN, Fırat SŞ, Tunçtan B. Rho Kinaz ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2010;3:1-7.
 64. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of High Dose Allopurinol on Exercise Capacity in Patients with Chronic Stable Angina. *Lancet* 2010;375:2161-7.

65. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch J, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic Insights into the Therapeutic Use of High Dose Allopurinol in Angina Pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:820-8.
66. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12:994-9.
67. Strel B, Ceccato A, Peerboom C, Zimmer C, Sibenaler R, Maes P. Determination of molsidomine and its active metabolite in human plasma using liquid chromatography with tandem mass spectric detection. *J Chromatogr A* 1998;819:113-23.
68. Schönafinger K. Heterocyclic NO prodrugs. *Farmaco* 1999;54:316-20.
69. Guldager B, Jernes R, Jørgensen SJ, et al. EDTA treatment of intermittent claudication—a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med* 1992;231:261-7.
70. van Rij AM, Solomon C, Packer SG, Hopkins WG. Chelation therapy for intermittent claudication. A double-blind, randomized, controlled trial. *Circulation* 1994;90:1194-9.
71. Sloth-Nielsen J, Guldager B, Mouritzen C, et al. Arteriographic findings in EDTA chelation therapy on peripheral arteriosclerosis. *Am J Surg* 1991;162:122-5.
72. Knudtson ML, Wyse DG, Galbraith PD, et al. Program to Assess Alternative Treatment Strategies to Achieve Cardiac Health (PATCH) Investigators. Chelation therapy for ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:481-6.
73. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, et al. TACT Investigators. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA* 2013;309:1241-50.
74. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
75. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:e574-651.
76. Blumenthal RS, Cohn G, Schulman P. Medical Therapy Versus Coronary Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease: A Critical Review of the Literature. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:668-73.
77. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The medicine, angioplasty or surgery study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
78. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II); A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation* 2010;122:949-57.
79. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second randomized intervention treatment of angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. [No authors listed]. *Lancet* 1997;350:461-8.
80. Boden WE, O'Rourke RA, Toe KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
81. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
82. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
83. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. STICH Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
84. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
85. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476-90.
86. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.