



Алгоритмы диагностики у больных хроническим коронарным синдромом — что показывает реальная клиническая практика?

Сумин А. Н.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2019г предложен новый диагностический алгоритм обследования стабильных больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца. В ретроспективных анализах результатов предыдущих исследований была валидирована новая шкала оценки предтестовой вероятности и предложена оценка клинической вероятности обструктивной ишемической болезни сердца с учетом факторов риска и кальциевого индекса коронарных артерий. Результаты использования данного алгоритма изучены в многоцентровом регистре EURECA, проведено сопоставление диагностического алгоритма ЕОК-2019 с другими известными алгоритмами. В обзоре подробно рассмотрены результаты этих недавно опубликованных исследований, подчеркивается роль оценки кальциевого индекса в выявлении больных с низким риском наличия обструктивных поражений коронарных артерий. Также в обзоре рассмотрены публикации с использованием компьютерной томографии-коронарографии как "привратника" ("gatekeeper"), отбирающего больных на проведение инвазивной коронароангиографии. Полученные результаты показали эффективность новых диагностических стратегий в повышении частоты выявления обструктивных поражений коронарных артерий. Тем не менее клинические исходы в результате применения любого диагностического алгоритма немногочисленны и требуют дальнейшего изучения, так же как и их экономическая эффективность.

Ключевые слова: хронический коронарный синдром, предтестовая вероятность, клиническая вероятность, кальциевый индекс коронарных артерий, КТ-коронарография, диагностический алгоритм.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Сумин А. Н. — д.м.н., зав. лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-0963-4793.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
an_sumin@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ПТВ — предтестовая вероятность, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ЭКГ — электрокардиография, ACC — American College of Cardiology, AHA — American Heart Association, A-CL — модель клинической вероятности, дополненная показателями фонокардиограммы, AUC — площадь под кривой (area under curve), Ca — кальциевый, CACS-CL — модель клинической вероятности, основанная на факторах риска и кальциевом индексе коронарных артерий, CAD — consortium extended model, CG95 — clinical guideline "Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis", MACE — большие неблагоприятные кардиоваскулярные события, NICE — National Institute for Health and Care Excellence, PMRS — калькулятор PROMISE Minimal-Risk Score, RF-CL — модель клинической вероятности, основанная на факторах риска.

Рукопись получена 08.06.2023

Рецензия получена 25.07.2023

Принята к публикации 25.08.2023



Для цитирования: Сумин А. Н. Алгоритмы диагностики у больных хроническим коронарным синдромом — что показывает реальная клиническая практика? *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(9):5483. doi:10.15829/1560-4071-2023-5483. EDN KAVIKE

Diagnostic algorithms in patients with chronic coronary syndromes — what does clinical practice show?

Sumin A. N.

The European Society of Cardiology (ESC) 2019 guidelines propose a novel diagnostic algorithm for examining stable patients with suspected coronary artery disease (CAD). In retrospective analysis of previous studies, a new pretest probability scale was validated and a method for assessing clinical probability of obstructive CAD was proposed, taking into account risk factors and coronary artery calcium score. The results were studied in the EURECA multicenter registry, and the ESC-2019 diagnostic algorithm was compared with other known algorithms. The review details the results of these recently published studies, emphasizing the role of calcium score assessment in identifying low-risk patients for obstructive CAD. The review also considers publications using computed tomography coronary angiography as a "gatekeeper" among patients selected for invasive coronary angiography. The results obtained showed the effectiveness of novel diagnostic strategies in increasing the detection rate of obstructive CAD. However, clinical outcomes of any diagnostic algorithm are few and require further study, as well as their cost-effectiveness.

Keywords: chronic coronary syndromes, pretest probability, clinical probability, coronary artery calcium score, CT coronary angiography, diagnostic algorithm.

Relationships and Activities: none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Sumin A. N. ORCID: 0000-0002-0963-4793.

Corresponding author:
an_sumin@mail.ru

Received: 08.06.2023 **Revision Received:** 25.07.2023 **Accepted:** 25.08.2023

For citation: Sumin A. N. Diagnostic algorithms in patients with chronic coronary syndromes — what does clinical practice show? *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5483. doi:10.15829/1560-4071-2023-5483. EDN KAVIKE

Ключевые моменты

- Новый диагностический алгоритм диагностики ишемической болезни сердца, предложенный Европейским обществом кардиологов в 2019г, апробирован в многоцентровом регистре EURECA, показана его способность снизить число инвазивных коронароангиографий и увеличить частоту выявления обструктивных поражений.
- В оценке клинической вероятности ишемической болезни сердца наиболее информативной является оценка факторов риска и кальциевого индекса коронарных артерий.
- Использование компьютерной томографии-коронарографии как "привратника" позволяет снизить число инвазивных коронароангиографий и не ухудшает прогноз больных.

Key messages

- A novel diagnostic algorithm for coronary artery disease (CAD), proposed by the European Society of Cardiology in 2019, has been tested in the EURECA multicenter registry. Its ability to reduce the number of invasive coronary angiography procedures and increase the detection rate of obstructive lesions has been shown.
- In clinical assessment of CAD probability, the most informative is the evaluation of risk factors and coronary artery calcium score.
- The use of computed tomography coronary angiography as a "gatekeeper" reduces the number of invasive coronary angiography procedures and does not worsen the prognosis of patients.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2019г предложена концепция хронического коронарного синдрома как динамического процесса [1]. При неблагоприятном течении данного процесса развиваются осложнения в виде острого коронарного синдрома (ОКС) прежде всего за счет тромбоза коронарного сосуда в месте повреждения атеросклеротической бляшки. В настоящее время убедительно показана польза реваскуляризации миокарда в таких случаях [2]. Однако для получения максимального результата от такой реваскуляризации необходима доставка пациента в ЧКВ-центр в сжатые сроки, что не всегда достижимо, соответственно, возникает риск развития некроза миокарда с последующим возможным формированием ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и развитием хронической сердечной недостаточности. Также необходимо помнить о риске внезапной аритмогенной смерти при симптомах ОКС. Поэтому логичными выглядят усилия кардиологов по выявлению коронарных стенозов до развития ОКС, например, у больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС). Такой подход кажется оптимальным, но при претворении его в клиническую практику кардиологи столкнулись с двумя основными проблемами. Во-первых, существовавшие до недавнего времени алгоритмы диагностики обструктивных поражений коронарных артерий выявляли такие поражения при инвазивной коронароангиографии (КАГ) только примерно в 35-40% случаев [3, 4], что является нерациональным расходом ресурсов и подвергает больных ненужному риску инвазивной процедуры [5] и последующей реваскуляризации миокарда без наличия показаний [6]. Во-вторых, исследование ISCHEMIA [7, 8] не обнаружило доказа-

тельств того, что начальная инвазивная стратегия по сравнению с начальной консервативной стратегией снижала риск ишемических сердечно-сосудистых событий или смерти от любой причины пациентов с подтвержденной умеренной или тяжелой ишемией при нагрузочных тестах. Дальнейшее предложение по улучшению выявления больных с обструктивными поражениями коронарных артерий представлено в новом диагностическом алгоритме рекомендаций ЕОК-2019 [1]. В частности, в нем использовались обновленные модели для оценки предтестовой вероятности (ПТВ) обструктивной ИБС, введено понятие клинической вероятности обструктивной ИБС, а также определены конкретные показания для неинвазивной и/или инвазивной визуализации для различных клинических сценариев, что было подробно рассмотрено в ранее опубликованных обзорах [9, 10]. За прошедшее время после выхода этих рекомендаций, с одной стороны, продолжалось совершенствование и уточнение данного диагностического алгоритма, с другой стороны, проведена оценка его использования в реальной клинической практике, а также продолжены поиски других возможных диагностических подходов. Данные вопросы и послужили темой для настоящего обзора.

Диагностический алгоритм рекомендаций ЕОК-2019: валидизация шкалы оценки ПТВ

Поскольку новая шкала оценки ПТВ в рекомендациях ЕОК-2019, хотя и предложена на выборке из более чем 15 тыс. больных, но получена она из ретроспективных данных трёх исследований [11-13]. Поэтому требовалась валидизация данной шкалы оценки ПТВ на другой когорте пациентов. Такое исследование было проведено при анализе данных Western Denmark Heart Registry с включением 42328 больных [14]. При этом показана высокая степень корреляции с ожидаемыми результатами ПТВ (по

шкале ЕОК-2019) при верификации обструктивных поражений коронарных артерий по данным компьютерной томографии (КТ)-коронарографии и инвазивной КАГ. Дополнительно в данном исследовании выявлена низкая встречаемость обструктивной ИБС в обследованной когорте (8,8%) [14], как следствие, даже появилось предложение отказаться от дальнейшего неинвазивного обследования не только у больных с низкой ПТВ ($<5\%$), но и при промежуточной ПТВ (5-15%) [15]. Авторы данного предложения считают, что коронарные стенозы у пациентов с подозрением на обструктивную болезнь коронарных артерий являются скорее исключением, а не правилом. Кроме того, маловероятно, что частота неблагоприятных событий у данной категории больных (с промежуточной ПТВ) может быть снижена при выявлении стенозов, поэтому дальнейшее обследование является излишним. Пока данное предложение не нашло своего продолжения в каких-либо исследовательских проектах. Возможно, из-за того, что авторы предложения все-таки считают необходимым оценивать у больных наличие/отсутствие бляшек в коронарных и сонных артериях, что подразумевает дополнительную анатомическую оценку состояния коронарных артерий [10].

Несмотря на значимость валидации новой шкалы оценки ПТВ, все-таки более важным является клиническая оценка использования диагностического алгоритма в проспективных исследованиях, что и было осуществлено в недавно опубликованных результатах регистра EURECA [16].

Диагностический алгоритм ЕОК-2019 в реальной клинической практике: исследование EURECA (European REgistry on Cardiovascular Imaging)

Данное исследование проведено в 2020г, его основной целью было оценить в различных странах приверженность к Рекомендациям ЕОК-2019 по применению неинвазивных методов визуализации для обследования пациентов с симптомами стабильной стенокардии [16]. В качестве конечных точек авторы рассматривали соблюдение рекомендаций ЕОК-2019 при выборе первого теста визуализации и при всем диагностическом процессе. На основе трех показателей (ПТВ обструктивной ИБС, отсутствие/наличие известной ИБС и фракция выброса (ФВ) ЛЖ $<50\%$) были определены шесть диагностических сценариев. Соответственно, приверженность к рекомендациям ЕОК-2019 для диагностики ИБС определялась в каждом клиническом сценарии следующим образом:

- Сценарий 1: тесты не проводятся у пациентов с подозрением на ИБС и ПТВ $\leq 5\%$;
- Сценарий 2: у пациентов с подозрением на ИБС и $5\% < \text{ПТВ} \leq 15\%$ неинвазивный визуализирующий тест (КТ-коронарография или стресс-визуализация) проводится в качестве первого теста

и, если результаты первого теста неубедительны, проводится второй неинвазивный тест, ведущий либо к отказу от дальнейшего исследования (в случае отрицательных, неубедительных или не относящихся к высокому риску результатов второго теста) или к инвазивной КАГ (в случае положительных результатов второго теста с высоким риском);

- Сценарий 3: у пациентов с подозрением на ИБС и ПТВ $>15\%$ диагностика проводится аналогично сценарию 2;

- Сценарий 4: у пациентов с подозрением на ИБС и ФВ ЛЖ $<50\%$ в качестве первого теста выполняется инвазивная КАГ;

- Сценарий 5: у пациентов с известной ИБС и ФВ ЛЖ $>50\%$ в качестве первого теста выполняется неинвазивная стресс-визуализация, а затем КАГ в случае положительных результатов с высоким риском;

- Сценарий 6: у пациентов с установленной ИБС и ФВ ЛЖ $<50\%$ в качестве первого теста выполняется инвазивная КАГ.

Кроме того, у пациентов с подозрением на ИБС и ПТВ $\leq 5\%$ или с $5\% < \text{ПТВ} \leq 15\%$ результаты электрокардиографического (ЭКГ)-теста с нагрузкой (при выполнении) также рассматривались как потенциальные модификаторы клинической вероятности; поэтому приверженность к рекомендациям ЕОК включала проведение неинвазивных визуализирующих тестов у пациентов с ПТВ $\leq 5\%$ и положительном ЭКГ-тесте с нагрузкой, а также отказ от проведения каких-либо других тестов у пациентов с $5\% < \text{ПТВ} \leq 15\%$ и отрицательном ЭКГ-тесте с нагрузкой.

В данное исследование были включены 5156 пациентов в 73 центрах из 24 стран. ЭКГ-тест с нагрузкой выполнялся у 32% пациентов, с максимальным использованием у пациентов с ПТВ $\leq 5\%$, у 20% визуализирующие тесты (как неинвазивные, так и инвазивные) не проводились. Среди неинвазивных визуализирующих тестов КТ-коронарография была выполнена у 24% пациентов, стресс-визуализация выполнялась у 41%, в основном с помощью однофотонной эмиссионной КТ или эхокардиографии (23% и 16%), и их использование прогрессивно увеличивалось от групп с низкой ПТВ к группам с более высокой ПТВ, при ФВ ЛЖ $<50\%$ и/или предшествующей ИБС. Неинвазивные методы визуализации редко использовались в качестве дополнительных тестов после другого визуализирующего исследования. КАГ выполнялась у 29% пациентов и у значительной части (17%) в качестве первого визуализирующего теста.

При обследовании больных в соответствии с рекомендациями ЕОК (по сравнению с несоблюдением рекомендаций ЕОК) инвазивные диагностические и лечебные процедуры выполнялись реже (КАГ 15% vs 48% и коронарные реваскуляризации

8% vs 19%, $P < 0,001$). Однако диагностическая ценность КАГ была выше при выполнении рекомендаций: обструктивная ИБС ($>70\%$ стеноз) была зарегистрирована в таком случае в 60%, а реваскуляризация выполнена в 54%. При выполнении КАГ без соблюдения рекомендаций ЕОК-2019 эти цифры составили 39% и 37%, соответственно ($p < 0,001$). Хотя большинство участвующих центров имели доступ, по крайней мере, к 2 методам визуализации (81%) и КТ-коронарографии (93%), фактическое использование неинвазивной визуализации было низким. В то же время использование ЭКГ-теста с нагрузкой вместо неинвазивного визуализирующего теста приводит к прямому направлению на КАГ значительного числа пациентов. В целом регистр EURECA подтвердил, что распространенность обструктивной ИБС у пациентов со стабильной болью в груди относительно невелика (24%), а индуцируемая ишемия выявлена у 19% пациентов. В то же время при использовании тестов с визуализацией для диагностики ИБС придерживались рекомендаций ЕОК-2019 только в 56% случаев. Вопрос о том, может ли клиническая практика, основанная на текущих международных рекомендациях ЕОК-2019, улучшить стратификацию риска у пациентов со стабильной болью в грудной клетке, и приведет ли эта практика к снижению затрат, меньшему риску и большей клинической пользе для пациентов с хроническим коронарным синдромом, требует дополнительных исследований. Следует учитывать ограничения регистра — во-первых, в исследование были включены в основном академические центры третьего уровня, которые не могли полностью представлять всю повседневную клиническую практику. Во-вторых, в нем не оценивалась клиническая вероятность обструктивной ИБС. Только результаты ЭКГ-теста с нагрузкой рассматривались как потенциальный модификатор ПТВ, вклад других модификаторов, таких как факторы риска (ФР), не учитывался из-за отсутствия в рекомендациях ЕОК-2019 конкретного алгоритма [16].

Диагностический алгоритм ЕОК-2019: оценка клинической вероятности

Хотя к моменту написания рекомендаций и проведения регистра EURECA алгоритм оценки клинической вероятности обструктивной ИБС отсутствовал, но уже в публикации 2020г [17] данный алгоритм предложен. Авторы использовали базу данных Western Denmark Heart Registry (обучающая когорта, 41177 больных), ими создана модель клинической вероятности (RF-CL model), основанная на ФР (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия и наследственный анамнез). Было показано, что у пациентов с 2-3 ФР распространенность обструктивной ИБС была близка к модели ПТВ-2019, основанной только на поле, возрасте и симптомах. Наоборот, у пациентов с 0 или 1 ФР

распространенность ИБС была ниже, а у пациентов с 4 или 5 ФР распространенность была выше, чем оценивалось по модели ПТВ-2019. Используя категории ФР (от 0 до 1, 2 до 3 или от 4 до 5) в модели логистической регрессии с учетом пола, возраста и симптомов авторы разработали простую модель клинической вероятности обструктивной ИБС, модифицированную по ФР (RF-CL). При валидации данной модели на дополнительной когорте пациентов оказалось, что она позволяет реклассифицировать в категорию с более низким риском обструктивной ИБС ($<5\%$) 38,4% больных, при этом в модели оценки ПТВ ЕОК-2019 таких больных было всего 11,1%. При дополнительной оценке кальциевого (Ca) индекса и использовании предложенной авторами номограммы (модель CACS-CL) в категорию больных низкого риска были отнесены уже 54,1% больных [17]. При сопоставлении прогностической способности этих моделей было выявлено, что годовая частота событий (инфаркт миокарда (ИМ) и смертность) была низкой при использовании всех трех моделей выделения больных низкого риска. Для модели RF-CL она составила 0,51% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,46-0,56), для модели CACS-CL — 0,48% (95% ДИ: 0,44-0,56) и для модели ПТВ — 0,37% (95% ДИ: 0,31-0,44). В целом сравнение прогностической способности трех моделей с использованием С-статистики продемонстрировало превосходство модели RF-CL (0,64) и CACS-CL (0,69) по сравнению с моделью ПТВ (0,61) [18]. Предложенные ретроспективные оценки данной шкалы клинической вероятности выглядят убедительно, превосходство относительно модели ПТВ-2019 не вызывает сомнения. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить клиническое значение новой концепции клинической вероятности обструктивной ИБС (например, можно провести исследование, аналогичное регистру EURECA). В настоящее время пока таких исследований нет, есть только публикации по сопоставлению алгоритма диагностики обструктивной ИБС ЕОК-2019 (модели RF-CL и CACS-CL) с другими существующими альтернативными диагностическими стратегиями, которые представлены как в национальных рекомендациях (британский алгоритм National Institute for Health and Care Excellence (NICE) CG95¹, модель клинической вероятности, дополненная показателями фонокардиограммы (A-CL) [19], рекомендации АНА/ACC [20]), так и в отдельных исследованиях (Калькулятор PROMISE Minimal-Risk Score [21], скрининговая оценка Ca индекса [22], клиническая оценка врачами вероятности ИБС [23] — см. таблицу 1).

¹ Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. National Institute for Health and Care Excellence. Accessed May 25, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>.

Таблица 1

Особенности алгоритмов диагностики хронического коронарного синдрома

	Название	Учитываемые показатели	Трактовка результатов	Плюсы и минусы
1	Диагностический алгоритм в рекомендациях ЕОК-2019 [1] и его модификации			
	Оценка ПТВ [1]	Пол, возраст, характер симптомов	ПТВ <5% не требуется дополнительное обследования, диагноз ИБС отвергается, при ПТВ >15% требуется проведение неинвазивных тестов; при ПТВ 5-15% требуется оценить клиническую вероятность	Большинство больных относится к промежуточному риску обструктивной ИБС (5-15%), что не позволяет без дополнительных неинвазивных тестов выделить группу низкого риска
	Оценка клинической вероятности [1]	Дополнительно к оценке ПТВ [1] учитывание факторов: данные ЭКГ стресс-теста, Са индекс, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, изменения зубца Q или сегмента ST/зубца T на ЭКГ покоя, дисфункция левого желудочка, предполагающая ИБС	Наличие факторов повышает клиническую вероятность, отсутствие — снижает, однако нет четких критериев для оценки клинической вероятности	Отсутствие количественной оценки клинической вероятности в данной модели затрудняет практическое использование
	Алгоритм в исследовании EURECA [16]	ПТВ, ФВ, проведение ЭКГ стресс-теста	При (+) ЭКГ стресс-тесте неинвазивная оценка возможна и при ПТВ <5%	Отсутствует оценка клинической вероятности
	Шкала RF-CL [17]	Таблица ПТВ [1] детализирована для каждой подгруппы в зависимости от числа имеющихся факторов риска (градации 0-1, 2-3, 4-5), к которым относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия и наследственный анамнез	Позволяет реклассифицировать в категорию с более низким риском обструктивной ИБС (<5%) 38,4% больных, при этом в модели оценки ПТВ ЕОК-2019 таких больных было всего 11,1% [17]	На данный момент выглядит наиболее оптимальной моделью оценки клинической вероятности обструктивной ИБС, но требуется подтверждение клинического значения в проспективных исследованиях
	Шкала CaSC-CL [17]	На основе клинической вероятности по шкале RF-CL и кальциевому индексу по номограмме вычисляется более точная клиническая вероятность	В модели CaSC-CL в категорию больных низкого риска были отнесены 54,1% больных [17]	Требуется проведения инструментального обследования и наличие оборудования (компьютерный томограф), что ограничивает возможности применения
2	Алгоритм NICE CG95 [25]	Не оценивается ПТВ. У больных с типичной и атипичной стенокардией сразу проведение КТ-коронарографии	При неинформативности КТ-коронарографии проведение неинвазивных функциональных тестов	По сравнению с шкалой CaSC-CL меньше больных было отнесено в группу низкого риска [26]. Поле внедрения рекомендаций — повышение частоты КТ-коронарографии и умеренное снижение инвазивной КАГ [27]
3	PMRS [21]	Факторы минимального риска: более молодой возраст, женский пол, этническая или расовая принадлежность, отсутствие семейного анамнеза, дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения в анамнезе, связи симптомов с физической или умственной нагрузкой, более высокий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности	Значения ≥34% позволяют отнести больных к группе низкого риска наличия обструктивного поражения коронарных артерий [28]	Необходимость использования онлайн калькулятора, что менее удобно, чем табличная оценка риска. Большее число оцениваемых показателей, чем в шкале RF-CL
4	Диагностический алгоритм АНА/ACC 2021 [20]	Пол, возраст без оценки характера симптомов (значения ПТВ аналогичны таковым при типичной стенокардии в модели ЕОК-2019)	Оценка коронарных артерий рекомендуется пациентам с ПТВ >15% и может быть рассмотрена при ПТВ ≤15% по клиническим показаниям	Данный алгоритм выглядит упрощенной и ухудшенной копией алгоритма ЕОК-2019 [29]
5	Скрининговая оценка Са индекса [34]	Са индекс	При Са индексе =0 — больные низкого риска, больные с Са индексом >0 — группа высокого риска	Са индекс, равный нулю, не исключает необструктивную ИБС [32, 33]
6	Модель A-CL [19]	В дополнение к шкале RF-CL оценка акустических данных с помощью прибора Acarix CADScor@System	Модель A-CL достоверно чаще позволяла исключить обструктивную ИБС (P=0,0571) по сравнению с моделью RF-CL. Небольшое повышение специфичности по сравнению с моделью RF-CL (с 41,5% до 48,6%; P<0,05)	Необходимость приобретения прибора Acarix CADScor@System. Требования к качеству записи фонокардиограммы

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, ПТВ — предтестовая вероятность, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ACC — American College of Cardiology, АНА — American Heart Association, A-CL — модель клинической вероятности, дополненная показателями фонокардиограммы, Са — кальциевый, CaSC-CL — модель клинической вероятности, основанная на факторах риска и кальциевом индексе коронарных артерий, CG95 — clinical guideline "Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis", NICE — National Institute for Health and Care Excellence, PMRS — калькулятор PROMISE Minimal-Risk Score, RF-CL — модель клинической вероятности, основанная на факторах риска.

Альтернативные диагностические стратегии в выявлении обструктивной ИБС

Алгоритм NICE CG95

Диагностическая стратегия британских коллег (NICE CG95) предложена еще в 2016г [19] и радикально отличается от других алгоритмов. В этом алгоритме предлагается отказаться от оценки ПТВ и у больных с типичной и атипичной стенокардией проводить сразу КТ-коронарографию, а при ее неинформативности — неинвазивные функциональные тесты [19]. При этом считается, что пациенты с неангинальной болью не нуждаются в дальнейшем обследовании, поскольку можно ожидать, что они получат ограниченную пользу от реваскуляризации. Данная концепция в настоящее время выглядит устаревшей, но у нее сохраняются приверженцы, которые указывают, что данный диагностический алгоритм направлен прежде всего на выявление (и последующее лечение) причины болевого синдрома в грудной клетке. При этом считается, что при обследовании пациентов с болью в груди не следует рассматривать симптом как предлог для скрининга на обструктивную ИБС [24]. Также подвергается критике позиция экспертов (в т.ч. и авторов рекомендаций ЕОК-2019), в которой оценка Са индекса рассматривается как часть клинической оценки, а не как исследование первой линии [25]. Позиция рекомендаций NICE CG95 заключается в целенаправленном исключении оценки Са индекса в качестве "привратника" перед проведением КТ-коронарографии. Причины такого подхода были следующими: 1) трудности планирования оценки Са индекса с коронарной КТ-коронарографией или без нее в системе здравоохранения с ограниченными возможностями КТ; 2) значительно более высокое лучевое воздействие у пациентов, нуждающихся в КТ-коронарографии после оценки Са индекса, по сравнению с КТ-коронарографией первой линии; и 3) возможность значительного стеноза мягких бляшек у отдельных пациентов со стенокардией, несмотря на нулевой Са индекс [24].

Несмотря на вышеприведенные рассуждения, прямое сопоставление стратегии NICE с диагностической стратегией ЕОК-2019, которая включала модель ЕОК-ПТВ и модель SACS-CL [17], показало, что последняя больше больных относил в группу низкого риска (34,49% и 63,97%, соответственно). Также по сравнению со стратегией NICE, стратегия ЕОК показала более сильную связь между группами риска и обструктивной ИБС (отношение рисков (ОР) 27,63 vs 3,57), MACE (ОР 4,24 vs 1,91), и улучшение реклассификации в 27,71% ($p < 0,0001$) [26].

В недавнем исследовании проведена оценка влияния данных рекомендаций на диагностическое тестирование и исходы лечения при ИБС в Великобритании [27]. За период с 2012г по 2018г годовой

прирост исследований по поводу ИБС на душу населения составил 4,8%. После рекомендаций CG95 отмечено повышение частоты КТ-коронарографии ($\exp[\beta]$: 1,10; 95% ДИ: 1,03-1,18) с отсутствием изменений в визуализации перфузии миокарда и умеренным снижением инвазивной КАГ ($\exp[\beta]$: 0,997; 95% ДИ: 0,993-1,00). Также отмечена тенденция между ростом КТ-коронарографии и снижением инвазивной КАГ по регионам ($p=0,08$). Рост КТ-коронарографии был связан со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ($p=0,045$) и от ИБС ($p=0,042$), а также с тенденцией к снижению смертности от всех причин, $p=0,07$. В регионах с большей частотой использования КТ-коронарографии отмечено меньше госпитализаций по поводу ИМ и более быстрое снижение смертности от ИБС [27]. Результаты данного исследования заставляют с вниманием относиться к диагностическому подходу рекомендаций NICE CG95, поскольку его действенность подтверждена реальной клинической практикой.

Калькулятор PROMISE Minimal-Risk Tool

Результаты исследования PROMISE показали, что при обследовании больных с подозрением на ИБС большинство результатов функциональных тестов являются нормальными, и более чем у 95% этих пациентов не будет неблагоприятного клинического события в течение 2 лет наблюдения [12]. После этого было высказано предположение, что можно создать модель риска, основываясь на демографических и клинических данных, полезную для выявления пациентов, которые могут получить минимальную пользу или не получить никакой пользы от неинвазивного тестирования, для которых можно рассмотреть отсрочку тестирования [21]. В этом исследовании пациенты были отнесены к группе минимального риска, если им была проведена КТ-коронарография, давшая нормальные результаты, и если были соблюдены все следующие условия, определенные априори: (1) показатель кальция в коронарных артериях был равен 0 или не был получен; (2) отсутствие признаков атеросклероза; (3) общее качество исследования было диагностическим (т.е. достаточное качество данных для интерпретации); (4) функция ЛЖ была нормальной или не сообщалась; (5) аномалий движения стенок не было или о них не сообщалось; и (6) не было отмечено соответствующих сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, которые могли бы объяснить симптомы пациентов (например, расслоение аорты или легочная эмболия). Все пациенты с нормальными результатами КТ-коронарографии были включены в когорту минимального риска при отсутствии любого из следующих подтвержденных клинических событий в течение медианного 25-мес. периода наблюдения: смерть от всех причин, нефатальный ИМ,

нестабильная стенокардия, госпитализация или реваскуляризация в течение всего периода наблюдения. В итоге был разработан калькулятор PROMISE Minimal-Risk Score (PMRS), направленный на выявление пациентов, у которых отказ от дальнейшего неинвазивного тестирования не приведет к ухудшению прогноза, в который вошли следующие факторы минимального риска: более молодой возраст, женский пол, этническая или расовая принадлежность, отсутствие семейного анамнеза, дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения в анамнезе, связи симптомов с физической или умственной нагрузкой, а также более высокий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [21]. В последующем исследовании Rasmussen LD, et al. при ретроспективной оценке когорты из 13200 больных применение PMRS (при его значениях $\geq 34\%$) позволило правильно классифицировать одну треть пациентов с промежуточной ПТВ (5-15%) в группу с очень низкой распространенностью обструктивной ИБС и побочных эффектов [28]. Также разработчики калькулятора предполагали провести рандомизированное исследование для его валидации, но пока этих данных не опубликовано. Тем не менее складывается впечатление, что данная шкала выглядит менее удобной, чем метод оценки клинической вероятности в RF-CL модели, представленный в виде таблицы (см. выше [17]).

Диагностический алгоритм при подозрении на ИБС в руководстве АНА/ACC 2021

В новом Руководстве Американской кардиологической ассоциации/Американского колледжа кардиологов (АНА/ACC) по оценке и диагностике боли в груди от 2021г [20] при оценке ПТВ предлагается не учитывать характеристику болевого синдрома в грудной клетке (ранее традиционно выделяли типичную стенокардию, атипичную стенокардию и некардиальную боль). Основанием для такого исключения было то, что эквивалентами стенокардии следует считать не только боль в груди, но и давление, стеснение или дискомфорт в груди, плечах, руках, шее, спине, верхней части живота или челюсти, а также одышку и усталость. Кроме того, такой подход должен был уменьшить путаницу в терминологии атипичной стенокардии. Соответственно, руководство 2021г предоставляет только стратифицированные по полу и возрасту "максимальные" оценки ПТВ для пациентов с болью в груди (аналогичные значениям ПТВ при типичной стенокардии в модели ЕОК-2019), но не предоставляет каких-либо сведений для оценок ПТВ, основанных на неклассических симптомах, а также наличии или отсутствии ФР. В рекомендациях АНА/ACC оценка коронарных артерий рекомендуется пациентам с ПТВ $>15\%$ и может быть рассмотрена при ПТВ $\leq 15\%$ по клиническим показаниям. Для дополнительной клинической

оценки предлагается использовать либо определение Са индекса, либо проведение ЭКГ стресс-теста [20]. В целом данный алгоритм выглядит упрощенной и ухудшенной копией алгоритма ЕОК-2019. Действительно, при сопоставлении этих алгоритмов отмечено, что в отличие от реальной распространенности обструктивной ИБС, равной 8,0%, медиана прогнозируемой распространенности в алгоритме ПТВ АНА/ACC составила 16%, в модели ПТВ-ЕОК-2019 — 11%, тогда как в модели RF-CL — 5% [29].

Скрининговая оценка Са индекса

В ряде проведенных ранее исследований было показано, что Са индекс, равный нулю, ассоциирован с низкой вероятностью обструктивной ИБС и частотой клинических событий [30-32]. Так, по данным крупного норвежского регистра, у симптомных пациентов наличие Са индекса, равного нулю, позволило правильно исключать обструктивную ИБС и ИБС высокого риска в 98,2% и 99,4% случаев [33]. Поэтому больных с Са индексом =0 предложено относить к пациентам низкого риска, а больных с Са индексом >0 — к группе высокого риска [34]. Тем не менее в клинической практике перспективы такого подхода пока остаются неясными. Причина в том, что при возрасте больных моложе 40-45 лет нулевой показатель Са индекса не позволяет надежно исключить обструктивную ИБС из-за более высокой распространенности некальцифицированных бляшек [32, 33]. Кроме того, исследование Feuchtnier G, et al. [35] показало, что у больных с симптомами ИБС при Са индексе, равном нулю, частота обструктивного поражения была очень низкой (0,61%). У большинства больных ИБС (96,1%) выявлена необструктивная ИБС, и половина из них имели бляшки высокого риска, что подчеркивало важность количественного анализа бляшек [35]. То есть Са индекс, равный нулю, не исключает необструктивную ИБС и не выявляет пациентов, которым показаны первичные профилактические меры.

Модель A-CL

Данная модель предложена Larsen BS, et al. [19], она основана на дополнении известной модели RF-CL [17] показателями фонокардиографии, полученными при использовании портативного прибора Acarix CADScor®System (а именно, SampEn, S1₄ и S1₂₁) [19]. Добавление данных признаков к модели RF-CL позволило несколько улучшить способность в выявлении обструктивной ИБС: выше специфичность (48,6% для A-CL vs 41,5%; $p<0,05$) и несколько выше площадь под ROC-кривой (79,5% для A-CL и 76,7% для RF-CL; $p>0,05$) при той же чувствительности (84,9%), что и у модели RF-CL [19]. Если оценивать данную модель в целом, то перспективы ее использования в клинической практике сомнительны: требуется дополнительное приобретение прибо-

ра, имеются высокие требования к качеству записи фонокардиограммы, что ограничивает использование данной методики. Кроме того, дополнительные диагностические возможности данной модели выглядят достаточно скромными.

Сопоставление различных диагностических алгоритмов выявления обструктивной ИБС

Наличие такого количества возможных диагностических стратегий в выявлении обструктивной ИБС может запутать практического врача, поэтому возникает необходимость сопоставления их эффективности. С учетом небольшого числа больных с обструктивным поражением коронарных артерий из общей когорты обследуемых, наиболее востребованной в настоящее время становится стратегия по выявлению больных низкого риска, у которых можно безопасно отказаться от дальнейшего тестирования (т.е. "отсрочка кардиотестирования"). В этом плане наиболее интересно исследование Zhou J, et al. [36], в котором они провели прямое сопоставление пяти диагностических стратегий у стабильных больных с болями в грудной клетке, подвергнутых КТ-коронарографии. Помимо упомянутых выше алгоритмов (NICE CG95, PROMISE, стратегия скрининга Са индекса =CACS) авторы оценивали еще два, основанных на рекомендациях ЕОК-2019. В первом случае при промежуточной ПТВ (5-15%) они клиническую вероятность рассчитывали по калькулятору CAD (Consortium extended model) с включением как клинических факторов, так и значений Са индекса [37]. Во втором случае они использовали модель CACS-CL, предложенную Winther S, et al., но применяли ее не только для больных с промежуточной ПТВ, как в оригинальной модели [17], но во всей когорте обследованных больных. При значениях CACS-CL <15% больных относили к группе низкого риска. Исследуемые конечные точки включали комбинацию сердечной смерти и несмертельного ИМ, вторичной конечной точкой было выявление обструктивной ИБС при КТ-коронарографии. Авторы продемонстрировали, что при всех изученных диагностических стратегиях выделенные группы низкого риска характеризовались меньшим количеством обструктивной ИБС, MACE и последующих КАГ и процедур реваскуляризации, чем группы высокого риска.

Стратегии NICE, PROMISE, ЕОК, CACS и CACS-CL отнесли часть (22,63%, 29,21%, 41,84%, 46,76% и 51,41%, соответственно) пациентов к группам низкого риска. По сравнению со стратегиями NICE, PROMISE, ЕОК и CACS, стратегия CACS-CL имела более сильную связь между группами риска и обструктивной ИБС (ОР: 16,00 vs 2,93, 5,53, 7,94 и 10,39, соответственно), MACE (ОР: 6,83 vs 1,90, 2,94, 4,23 и 5,13, соответственно) и интенсивным

последующем лечением [36]. В заключении авторы отмечают, что по сравнению со стратегиями, ориентированными на симптомы и основанными только на ПТВ, стратегии на основе Са индекса, особенно, в сочетании Са индекса с ПТВ и клиническими данными имеют больший потенциал для эффективного выявления пациентов с низким риском обструктивной ИБС. Тем не менее в будущем необходимы исследования экономической эффективности этих стратегий для отсрочки дальнейшего исследования сердца у пациентов со стабильной болью в груди, потенциально связанной с обструктивной ИБС [36].

При рассмотрении данного исследования невольно возникает путаница. Zhou J, et al. называют свою модель так же как в оригинальном исследовании Winther S, et al. [17] — CACS-CL, используя предложенную ими номограмму, включающую оценку ПТВ, ФР и значения Са индекса. Однако Winther S, et al. предлагают использовать только у больных с промежуточной ПТВ и относят пациентов к группе низкого риска при значениях клинической вероятности в модели CACS-CL <5%, в то время как Zhou J, et al. относят больных к группе риска при CACS-CL <15% и оценивают Са индекс у всех больных независимо от исходной ПТВ. Хотелось бы, чтобы авторы исследований подходили бы более ответственно к названиям моделей, используемым ими, чтобы не дезориентировать читателей.

Кроме того, обращает на себя внимание, что в модели ЕОК-2019 оценки клинической вероятности обструктивной ИБС с использованием Са индекса Zhou J, et al. использовали не современную модель [17], а методику, предложенную еще в CAD 2012г [37] и не вошедшую в рекомендации 2019г. Поэтому вполне закономерен вопрос — не окажется ли модель клинической вероятности CACS-CL по Winther более эффективной, чем модель CACS-CL по Zhou [38]? Получить ответ на данный вопрос попробовали в недавно опубликованной работе [39], в которой сопоставили эти модели. Авторы показали, что модель CACS-CL по Zhou обеспечивает более надежную оценку клинической вероятности обструктивной ИБС, чем модель CACS-CL по Winther, с большей AUC (0,838 по сравнению с 0,735, $p < 0,0001$) и меньшим расхождением между наблюдаемой и прогнозируемой вероятностью. Также стратегия CACS-CL по Zhou показала улучшение реклассификации в различные группы риска по сравнению со стратегией CACS-CL по Winther (19%, $p < 0,0001$) и более сильную связь с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [39]. К сожалению, дизайн данного исследования имел ограничения, поскольку в группу низкого риска в модели CACS-CL по Winther авторы статьи относили пациентов со значениями CACS-CL <15%, а не <5%, как предлагали авторы модели [17, 38].

Тем не менее основным ограничением предлагаемого гибридного подхода (с оценкой Са индекса и клинических факторов по стратегии CACS-CL по Winther) является клиническая осуществимость. Этот подход требует следующего: 1) оценка ПТВ-ЕОК-2019; 2) когда ПТВ составляет от 5% до 15% — проведение КТ для оценки Са индекса; 3) повторная оценка ФР пациента с расчетом нового значения клинической вероятности; и 4) диагностическое тестирование при наличии показаний [38]. В данном случае возможны два решения — либо использовать простую табличную модель взвешенной по ФР клинической вероятности (RF-CL) и при наличии значений Са индекса применять модель CACS-CL [38], либо ориентироваться на стратегию CACS-CL по Zhou и проводить оценку Са индекса по всей когорте пациентов [36, 39].

Действительно, наличие множества шкал оценки риска обструктивной ИБС может невольно затруднить принятие решения о необходимости обследования больного. Низкая распространенность обструктивной ИБС в исследованиях последних лет [16, 40] также ставит под сомнение процесс принятия клинических решений, основанный на использовании моделей клинического риска в сочетании с неинвазивным тестированием. Поэтому авторы исследования попытались сопоставить точность различных моделей риска по сравнению с оценкой опытного клинициста для прогнозирования обструктивной ИБС у пациентов со стабильной болью в груди, направленных на плановую КАГ. Авторы оценили ПТВ ИБС с использованием следующих моделей риска: Diamond-Forrester (исходная и обновленная), клиническая оценка Duke, ACC/ANA-2012, консорциум ИБС (базовая и клиническая) и PROMISE minimal risk score. Обструктивная ИБС определялась как стеноз эпикардиальных коронарных артерий $>80\%$ при визуальной оценке или фракционный резерв кровотока $<0,80$ при промежуточных поражениях (30–80%). Обструктивная ИБС была обнаружена у 31 пациента (21%). Площадь под кривой (AUC) для всех моделей прогнозирования клинического риска (кроме клинической шкалы Duke, AUC 0,73, $p=0,07$) была значительно ниже по сравнению с оценкой врача (AUC 0,51–0,65 vs 0,81, соответственно, $p<0,01$) [23]. Данное исследование имеет существенные ограничения (небольшой размер выборки, участие одного клинициста в оценке пациентов), но самое главное — применение устаревших методов оценки ПТВ. Среди рассмотренных выше современных алгоритмов применялся только PROMISE minimal risk score, который при сравнении с другими шкалами оценки риска наличия обструктивной ИБС оказался менее эффективным [36].

КТ-коронарография как "привратник" (gatekeeper) для инвазивной КАГ

В основе предлагаемого диагностического подхода — многоцентровые исследования, которые продемонстрировали высокую диагностическую эффективность КТ-коронарографии для исключения обструктивной ИБС на 99–100%, и это не приводило к неблагоприятным исходам. Поэтому была выдвинута концепция использования КТ-коронарографии в качестве "привратника", который более точно отбирает пациентов для инвазивной КАГ [41]. Целью исследования CONSERVE было сопоставить сердечно-сосудистые исходы стратегии селективного направления, в которой КТ-коронарография выполнялась до КАГ, со стратегией прямого направления больных на КАГ. Было показано, что 77% пациентов, изначально направленных на КАГ, избегали инвазивного обследования при проведении КТ-коронарографии, без каких-либо различий в клинических исходах (частота MACE была аналогичной при двух диагностических стратегиях — по 4,6%) по сравнению с пациентами, непосредственно направленными на КАГ [42].

В 2022г опубликованы результаты рандомизированного исследования DISCHARGE, в котором сравнивали КТ-коронарографию и инвазивную КАГ в качестве начальной стратегии визуализации у больных пациентов со стабильной болью в груди с промежуточной вероятностью обструктивной ИБС и которые были направлены на КАГ в один из 26 европейских центров. При наблюдении в течение 3,5 лет серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) произошли у 2,1% больных в группе КТ-коронарографии и у 3,0% — в группе КАГ (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,46–1,07; $p=0,10$). Не отличались группы и по наличию стенокардии в течение последних 4 нед. наблюдения. В то же время частота серьезных осложнений, связанных с процедурой, была ниже при начальной стратегии КТ-коронарографии (ОР 0,26, 95% ДИ: 0,13–0,55) [43].

В небольшом одноцентровом исследовании проверялась гипотеза о том, что у пациентов с подозрением на стабильную ИБС и положительные результаты при неинвазивных функциональных тестах (признаки умеренной ишемии), которые направляются на КАГ, стратегия, которая систематически включает последовательное выполнение КТ-коронарографии, повысит диагностические и реваскуляризационные результаты КАГ по сравнению с традиционной стратегией [44]. Общая распространенность обструктивной ИБС составила 37,7%, в группе КТ-коронарографии врачи отказались от проведения инвазивной КАГ у 72,2% больных. Для тех, кто подвергся КАГ, выявление обструктивных поражений (84,4% vs 41,7%, $p<0,001$)

и частота реваскуляризации (71,9% vs 38,8%, $p=0,001$) были значительно выше в группе с предварительной КТ-коронарографией по сравнению со стандартной КАГ, проведенной после неинвазивных тестов. Среднее кумулятивное облучение было значительно ниже в группе КАГ после КТ-коронарографии, чем в группе КАГ после неинвазивных тестов (12 ± 9 vs 16 ± 10 мЗв, соответственно, $p=0,024$). Не было никаких существенных различий в частоте первичных конечных точек между стратегиями при наблюдении в течение года ($p=0,439$). Действительно, авторам удалось показать, что у пациентов с подозрением на ИБС и аномальными тестами на ишемию от легкой до умеренной степени диагностическая стратегия, включающая КТ-коронарографию в качестве привратника, безопасна и эффективна и значительно улучшает результаты диагностики и реваскуляризации КАГ [44].

На следующем этапе предложено проводить централизованную сортировку пациентов с подозрением на ИБС, направленных на проведение амбулаторной КАГ. Часть из них были направлены на КТ-коронарографию в качестве диагностического теста первого шага. Этот новый процесс сортировки привел к снижению более чем на 70% числа проведенных КАГ в данной группе. Диагностическая ценность плановой КАГ в выявлении обструктивной ИБС в этой популяции увеличилась с 27% до внедрения до 67% после внедрения процесса сортировки [45].

Тем не менее, несмотря на эти многообещающие данные, в практической деятельности необходимо учитывать ограничения методики КТ-коронарографии. Основываясь на доступных технологиях,

КТ-коронарография не может быть рекомендована в ситуациях, которые могут ухудшить качество изображения, таких как обширная кальцификация коронарных артерий, нерегулярный сердечный ритм, значительное ожирение, неспособность сотрудничать с командами задержки дыхания.

Заключение

Реальная клиническая практика в регистре EURECA показала эффективность нового диагностического алгоритма ЕОК-2019 в повышении частоты выявления обструктивной ИБС у стабильных больных. В последнее время разработаны более точные модели оценки клинической вероятности обструктивной ИБС (модели RF-CL и CACS-CL), однако пока их валидизация проводилась в ретроспективных исследованиях. Клинические исходы в результате применения любой модели оценки ПТВ и клинической вероятности немногочисленны и требуют дальнейшего изучения. Кроме того, для оценки риска пациентов с подозрением на обструктивную ИБС необходимо подтвердить экономическую эффективность стратегии CACS-CL, которая, очевидно, увеличивает использование оценки Ca индекса коронарных артерий при КТ. Перспективным также выглядит использование КТ-коронарографии как первого теста среди больных, отобранных для проведения инвазивной КАГ, однако требуются уточнения клинических перспектив такого подхода, с учетом ограничений данной методики.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Ganyukov VI, Protopopov AV, Bashkireva AL, et al. European initiative "Stent for life" in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(6):68-72. (In Russ.) Ганюков В.И., Протопопов А.В., Башкирева А.Л. и др. Европейская инициатива "Stent for life" в России. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(6):68-72. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-68-72.
3. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*. 2014;167(6):846-52. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.001.
4. Korok EV, Sumin AN, Sinkov MA, et al. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(2):52-9. (In Russ.) Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А. и др. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(2):52-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-2-52-59.
5. Simonyan MA, Kalyuta TYu, Genkal EN, et al. Pretest probability of coronary artery disease as a factor for optimizing invasive diagnostics in routine clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4765. (In Russ.) Симонян М.А., Калюта Т.Ю., Генкал Е.Н. и др. Предтестовая вероятность ишемической болезни сердца как фактор оптимизации инвазивной диагностики в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4765. doi:10.15829/1560-4071-2022-4765.
6. Korotin AS, Posnenkova OM, Kiselev AR, et al. Coronary artery stenosis: is revascularization always reasonable? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):42-51. (In Russ.) Коротин А.С., Посненкова О.М., Киселев А.Р. и др. Стеноз коронарных артерий: всегда ли обоснована реваскуляризация? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):42-51. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-42-51.
7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407. doi:10.1056/NEJMoa1915922.
8. Bershtein LL, Zbyshevskaya EV, Gumerova VE. Rationale for re-vascularization to improve prognosis in stable coronary artery disease: the data from ISCHEMIA trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3819. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Гумерова В.Е. Целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца после исследования ISCHEMIA. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3819. doi:10.15829/1560-4071-2020-3819.
9. Sumin AN. Is the problem of intact coronary arteries still or is it close to solving? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4139. (In Russ.) Сумин А.Н. Проблема интактных коронарных артерий еще остается или близка к решению? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4139. doi:10.15829/1560-4071-2021-4139.
10. Sumin AN, Shcheglova AV. Assessment of Pre-test and Clinical Probability in the Diagnosis of Chronic Coronary Syndrome — What's New? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):92-6. (In Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка предтестовой и клинической вероятности в диагностике хронического коронарного синдрома — что нового? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):92-6. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-04.
11. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the Multinational coronary CT angiography

- evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124(22):2423-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039255.
12. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300. doi:10.1056/NEJMoa1415516.
13. Reeh J, Therning CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40(18):1426-35. doi:10.1093/eurheartj/ehy806.
14. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1401-11. doi:10.1093/eurheartj/ehaa755.
15. Sechtem U, Ong P. Coronary stenoses in patients suspected to have obstructive coronary artery disease: the exemption rather than the rule! *Eur Heart J*. 2021;42(14):1412-14. doi:10.1093/eurheartj/ehaa762.
16. Neglia D, Liga R, Gimelli A, et al. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: the EURECA Imaging registry. *Eur Heart J*. 2023;44(2):142-58. doi:10.1093/eurheartj/ehac640.
17. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, et al. Incorporating Coronary Calcification Into Pre-Test Assessment of the Likelihood of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2421-32. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.585.
18. Winther S, Schmidt SE, Foldyna B, et al. Coronary Calcium Scoring Improves Risk Prediction in Patients With Suspected Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(21):1965-977. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.805.
19. Larsen BS, Winther S, Nissen L, et al. Improved pre-test likelihood estimation of coronary artery disease using phonocardiography. *Eur Heart J Digit Health*. 2022;3(4):600-9. doi:10.1093/ehjdh/ztac057.
20. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22):e368-e454. doi:10.1161/CIR.0000000000001030.
21. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, et al. Identification of Patients With Stable Chest Pain Deriving Minimal Value From Noninvasive Testing: The PROMISE Minimal-Risk Tool, A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):400-8. doi:10.1001/jamacardio.2016.5501.
22. Zhou J, Zhao J, Li Z, et al. Coronary calcification improves the estimation for clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and avoids unnecessary testing in patients with borderline pretest probability. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(3):e105-e107. doi:10.1093/eurjpc/zwab036.
23. Havistin R, Ivanov A, Patel P, et al. Analysis of clinical risk models vs. clinician's assessment for prediction of coronary artery disease among predominantly female population. *Coron Artery Dis*. 2022;33(3):182-8. doi:10.1097/MCA.0000000000001090.
24. Kelion AD. Stable Chest Pain: Are We Investigating a Symptom or Screening for Coronary Disease? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(1):105-7. doi:10.1016/j.jcmg.2021.10.011.
25. Kelion AD, Nicol ED. The rationale for the primacy of coronary CT angiography in the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline (CG95) for the investigation of chest pain of recent onset. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(6):516-22. doi:10.1016/j.jcct.2018.09.001.
26. Jiang H, Feng C, Jin Y, et al. Comparison of NICE and ESC strategy for risk assessment in women with stable chest pain: a coronary computed tomography angiography study. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(1):26. doi:10.31083/j.rcm2301026.
27. Weir-McCall JR, Williams MC, Shah ASV, et al. National Trends in Coronary Artery Disease Imaging: Associations With Health Care Outcomes and Costs. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(5):659-71. doi:10.1016/j.jcmg.2022.10.022.
28. Rasmussen LD, Fordyce CB, Nissen L, et al. The PROMISE Minimal Risk Score Improves Risk Classification of Symptomatic Patients With Suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(8):1442-54. doi:10.1016/j.jcmg.2022.03.009.
29. Winther S, Murphy T, Schmidt SE, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology Guideline-Recommended Pretest Probability Model for the Diagnosis of Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(24):e027260. doi:10.1161/JAHA.122.027260.
30. Mittal TK, Pottle A, Nicol E. Prevalence of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with stable symptoms and a zero-coronary calcium score. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):922-9. doi:10.1093/ehjci/jex037.
31. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017;136(21):1993-2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030578.
32. Sheppard JP, Lakshmanan S, Lichtenstein SJ, et al. Age and the power of zero CAC in cardiac risk assessment: overview of the literature and a cautionary case. *Br J Cardiol*. 2022;29(3):23. doi:10.5837/bjc.2022.023.
33. Pedersen ER, Hovland S, Karaji I, et al. Coronary calcium score in the initial evaluation of suspected coronary artery disease. *Heart*. 2023;109(9):695-701. doi:10.1136/heartjnl-2022-321682.
34. Nasir K, Narula J, Mortensen MB. Message for Upcoming Chest Pain Management Guidelines: Time to Acknowledge the Power of Zero. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2433-5. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.593.
35. Feuchtnr G, Beyer C, Barbieri F, et al. The Atherosclerosis Profile by Coronary Computed Tomography Angiography (CTA) in Symptomatic Patients with Coronary Artery Calcium Score Zero. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2042. doi:10.3390/diagnostics12092042.
36. Zhou J, Li C, Cong H, et al. Comparison of Different Investigation Strategies to Defer Cardiac Testing in Patients With Stable Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(1):91-104. doi:10.1016/j.jcmg.2021.08.022.
37. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485. doi:10.1136/bmj.e3485.
38. Winther S, Schmidt SE, Knuuti J, Bettcher M. Comparison of Pretest Probability Models of Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(1):173-5. doi:10.1016/j.jcmg.2021.11.019.
39. Meng J, Jiang H, Ren K, Zhou J. Comparison of risk assessment strategies incorporating coronary artery calcium score with estimation of pretest probability to defer cardiovascular testing in patients with stable chest pain. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):53. doi:10.1186/s12872-023-03076-3.
40. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198-207. doi:10.1093/ehjci/jez054.
41. Marwick TH, Cho I, Ó Hartaigh B, Min JK. Finding the Gatekeeper to the Cardiac Catheterization Laboratory: Coronary CT Angiography or Stress Testing? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(25):2747-56. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.060.
42. Chang HJ, Lin FY, Gebow D, et al. Selective Referral Using CCTA Versus Direct Referral for Individuals Referred to Invasive Coronary Angiography for Suspected CAD: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 2):1303-12. doi:10.1016/j.jcmg.2018.09.018.
43. Maurovich-Horvat P, Bosserdt M, Kofoed KF, et al. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1591-602. doi:10.1056/NEJMoa2200963.
44. Reis JF, Ramos RB, Marques H, et al. Cardiac computed tomographic angiography after abnormal ischemia test as a gatekeeper to invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022. doi:10.1007/s10554-021-02426-6. Epub ahead of print.
45. Schwalm JD, Bouck Z, Natarajan MK, et al. Centralized Triage of Suspected Coronary Artery Disease Using Coronary Computed Tomographic Angiography to Optimize the Diagnostic Yield of Invasive Angiography. *CJC Open*. 2022;5(2):148-57. doi:10.1016/j.cjco.2022.10.009.