



# Protocolos basados en la evidencia para el tratamiento de la angina estable en Atención Primaria

MARTIN ECCLES, NIKKI ROUSSEAU, PHIL ADAMS Y LOIS THOMAS

*Grupo para el Desarrollo de los Protocolos sobre la Angina Estable del Norte de Inglaterra*

Ésta es una versión actualizada del primer Protocolo del Tratamiento de la Angina Estable del Norte de Inglaterra (1,2) y resume los protocolos completos (3). En este artículo se presentan todas las recomendaciones incluidas en los protocolos y, cuando éstas son nuevas o tienen modificaciones sustanciales de la versión original, también se presenta un resumen de la evidencia en que se basan.

Los objetivos y métodos del desarrollo de estos protocolos (resumidos en la Tabla 1) son iguales que los de la versión original, a la cual remitimos a los lectores si necesitan más detalles. Las cuestiones de investigación suscitadas durante el desarrollo de los mismos se muestran en la Tabla 2).

## Valoración inicial

Este protocolo requiere que se conozcan los siguientes parámetros: factores precipitantes de los ataques de angina; antecedentes de tabaquismo; ocupación; cantidad de ejercicio; antecedentes farmacológicos; peso y presión arterial. No se consideró apropiada una edad cronológica como límite general para la investigación o referencia; el estado funcional pareció ser más apropiado.

## Factores precipitantes

Recomendaciones:

- Deberían investigarse los factores que precipitan la angina y discutirse su tratamiento (D).

## Investigación de la angina

Recomendaciones:

Los pacientes en los que va a investigarse la angina deberían someterse a las siguientes pruebas:

- Determinación de hemoglobina, función tiroidea y glucosa sanguínea (D).
- Determinación de lípidos séricos de acuerdo con las pautas locales (ver manejo de los factores de riesgo) (A).

## Electrocardiograma (ECG) de doce derivaciones en reposo

Recomendación:

- Todos los pacientes con angina deberían someterse a un ECG de doce derivaciones en reposo (D) y éste debería ser interpretado por una persona familiarizada con el tema (D).

## Pruebas de ejercicio

Recomendaciones:

• Todos los pacientes con cierto grado de angina demostrada clínicamente deberían someterse a una prueba de ejercicio; esto significa la remisión del paciente a un servicio de acceso libre si es posible y a un cardiólogo cuando lo primero no sea posible (B).

• Si un paciente que necesita una prueba de esfuerzo no puede realizar físicamente la prueba, debe remitirse a un cardiólogo para considerar otros tipos de investigación (D).

• Los pacientes que se someten a una prueba de esfuerzo para la investigación pronóstica y tratamiento deberían someterse a la prueba mientras toman su medicación normal (B).

• Debería reseñarse en un formulario si el paciente tiene diabetes o no y el estado estrogénico de las mujeres, puesto que esto influirá en el desarrollo e interpretación de la prueba (C).

No deben someterse a una prueba de esfuerzo los siguientes pacientes:

- Aquellos cuyos síntomas no están controlados con un tratamiento médico máximo (deberían remitirse a un

## Tabla 1. Estrategia de la investigación, categorías de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

### *Estrategia de la investigación y resumen de la literatura*

Buscamos en las bases de datos informáticas MEDLINE, EMBASE y en la Base de Datos de Revisiones Cochrane (1994-1997) usando varios temas en los encabezamientos y términos libres en los textos, con el fin de localizar las revisiones sistemáticas, los metaanálisis y los estudios aleatorios. La búsqueda se basó en el conocimiento y experiencia de los miembros del grupo. Se valoró la calidad de los estudios más relevantes y se resumió cualitativamente la información de éstos. Los estudios sobre fármacos se clasificaron siguiendo criterios explícitos en tres grupos. El primer grupo se compuso de estudios que tenían gran validez interna y externa, publicaban resultados de las pruebas de ejercicio y median los resultados que serían interesantes para un MG (uso de nitroglicerina, frecuencia de angina). Además, se usaron los estudios que no cumplían todos estos criterios si tenían gran validez interna y externa y documentaban la duración del ejercicio. El segundo grupo se compuso de estudios que no cumplían estos criterios y se denominaron "artículos de apoyo"; éstos se publicaron sólo en la versión completa de las pautas.

### *Categorías de la evidencia*

- I: evidencia de metaanálisis de estudios aleatorios y controlados o de al menos un estudio aleatorio y controlado
- II: evidencia de al menos un estudio controlado sin aleatorización o de al menos un estudio cuasi-experimental de otro tipo
- III: evidencia de estudios descriptivos no experimentales, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles
- IV: evidencia de informes de comité de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de autoridades en la materia

### *Fuerza de la recomendación*

- A basada directamente en evidencia de la categoría I
- B basada directamente en evidencia de la categoría II o en extrapolación de recomendaciones de la evidencia de la categoría I
- C basada directamente en evidencia de la categoría III o en extrapolación de recomendaciones de la evidencia de las categorías I o II
- D basada directamente en evidencia de la categoría IV o en extrapolación de recomendaciones de la evidencia de las categorías I, II o III

cardiólogo para considerar la angiografía en vez de una prueba de ejercicio)(D).

- Los pacientes que son físicamente incapaces de realizar la prueba por razones distintas de la angina (ver antes)(D).
- Aquellos pacientes con una enfermedad simultánea que es actualmente más importante (D).
- Aquellos que no desean realizar la prueba (D).

### Modificación de los factores de riesgo

#### Valoración de los factores de riesgo

Recomendaciones:

- La mayoría de los pacientes con angina estable tendrán mayor riesgo de episodios cardiovasculares o muerte

como consecuencia de la misma; la valoración del riesgo absoluto que tiene un paciente de experimentar un episodio cardiovascular o muerte debe basarse en una valoración de todos los demás factores de riesgo.

Igual que los factores de riesgo modificables, aquí se debe incluir la edad, el sexo, si tienen diabetes o no y los antecedentes familiares de coronariopatías prematuras (A).

El riesgo absoluto de un paciente de experimentar un episodio cardiovascular posterior o muerte está relacionado con sus factores de riesgo subyacentes, modificables y no modificables (I) (4).

#### Colesterol

Recomendaciones:

- Todos los pacientes con angina deberían so-

## Tabla 2. Cuestiones de Investigación

Hay pocos datos sobre las ventajas de alguna de las estrategias recomendadas en las pautas; estos análisis serían de gran utilidad.

**Investigación de la angina:** ¿Qué papel desempeñan las pruebas bioquímicas sistemáticas en la investigación de los pacientes con angina estable?

**Pruebas de ejercicio:** ¿Cuáles son las indicaciones para repetir una prueba de ejercicio en un paciente con angina estable?

**Dieta:** ¿Es beneficiosa la dieta mediterránea y el aumento de la ingesta de pescado azul en un paciente con angina estable?

**Tratamiento profiláctico secundario:** ¿Es beneficioso administrar otros antiplaquetarios en pacientes que no pueden tomar dosis bajas de aspirina?

**Elección de un segundo fármaco:** ¿Cuál es la elección más apropiada de un fármaco de segunda línea?

**Tratamiento no farmacológico:** ¿Las terapias complementarias desempeñan algún papel en el tratamiento de la angina estable?



meterse a una determinación de los lípidos séricos (A).

- Debería considerarse la posibilidad del tratamiento del colesterol sérico igual que el tratamiento de otros factores de riesgo modificables (A).

- A un paciente con colesterol sérico elevado debería ofrecérsele tratamiento para reducir el colesterol sérico (A).

- El uso de estatinas para reducir el colesterol tiene consecuencias económicas que son todavía tema de debate y desacuerdo; los detalles sobre el control de los lípidos deben comentarse en pautas locales (D).

- La mayoría de los pacientes con angina estable (pero no todos) tienen mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares o muerte (1) y los pacientes con riesgo elevado de sufrir episodios cardiovasculares o muerte mejoran al reducir la concentración de colesterol (I).

- La reducción del colesterol con estatinas es eficaz para disminuir la morbilidad y mortalidad por coronariopatías (I).

En pacientes con isquemia cardiaca no hay evidencias que confirmen la eficacia de varias intervenciones sólo "dietéticas" (dietas bajas en grasa, ajo, proteínas de avena y soja) para reducir la mortalidad total o los episodios mortales o no mortales (I). En pacientes con riesgo elevado de coronariopatía (> 3% de tasa anual de muerte por coronariopatía), los fibratos son, en general, beneficiosos para reducir los episodios cardiovasculares. No todos los pacientes con angina estable tendrán este riesgo (1) (4,5).

### Presión arterial

Recomendaciones:

- Todos los pacientes deben someterse a determinaciones de la presión arterial y si ésta se eleva de forma constante, se debe ofrecer tratamiento para reducirla (A).

- Debe considerarse el tratamiento de la presión arterial elevada junto con el tratamiento de otros factores de riesgo modificables (A).

En pacientes con presión arterial alta, la medicación antihipertensiva reduce el riesgo de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas (I) (6). Los detalles de los niveles de intervención, los valores de control objetivo y los fármacos apropiados varían entre las distintas pautas publicadas.

### Tabaquismo y abandono del tabaquismo

Recomendaciones:

- Debe conocerse el estado actual del tabaquismo de todos los pacientes, de forma que a los pacientes con angina que fuman se les debe recomendar que lo dejen (A).

- Aunque no hay ninguna estrategia eficaz para todos los pacientes, las estrategias deben centrarse en el consejo y apoyo de un profesional sanitario y en un tratamiento de sustitución de nicotina en aquellos que estén motivados para dejarlo (A).

- Los parches de nicotina pueden utilizarse con seguridad para ayudar los pacientes con coronariopatías a dejar de fumar (A).

Un breve consejo de un profesional sanitario y un tratamiento de sustitución con nicotina pueden ayudar a los pacientes a dejar de fumar (I) (7,8). La nicotina transdérmica es segura en pacientes con coronariopatías (I) (9,10), aunque el BNF (11) recomienda precaución al usar productos de nicotina en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

### Ejercicio

Recomendaciones:

- Puede recomendarse moderado ejercicio dentro de la capacidad del paciente para mejorar la forma física general y el bienestar (C).

- Los paquetes de entrenamiento pueden ayudar a mejorar la capacidad de ejercicio, pero los constituyentes importantes de dichos paquetes no están claros (C).

Los paquetes de entrenamiento pueden ayudar a mejorar la capacidad del ejercicio, pero los constituyentes más importantes de dichos paquetes no están bien definidos (I) (12,13).

### Reducción del peso y control de la dieta

Recomendaciones:

- A los pacientes hipertensos (A) y normotensos (C) con un índice de masa corporal por encima de lo normal se les debe recomendar que reduzcan su peso corporal hasta que su IMC esté lo más cerca posible de lo normal.

- A los pacientes con angina estable que han sobrevivido a un infarto de miocardio se les debería aconsejar seguir la dieta mediterránea y comer pescado azul dos veces a la semana (A).

Las dietas reductoras de peso en hipertensos con sobrepeso pueden originar una pérdida de peso relativa y pueden reducir los requerimientos de la dosis de personas que toman antihipertensivos (I) (14). Los pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio y reciben una dieta mediterránea o aumentan su ingesta de pescado azul tienen una tasa más baja de episodios cardiovasculares posteriores (I) (15,16). En un estudio aleatorio y controlado, los complementos de vitamina E redujeron las tasas de infarto de miocardio no mortal (I) (17).

### Tratamiento farmacológico

Recomendaciones:

- Es importante asegurarse de que los pacientes están cumpliendo el tratamiento y de que se conocen todos los efectos secundarios que están experimentando (D).

- Dentro de cualquier tipo de fármaco, los pacientes deben ser tratados con la preparación más barata que puedan tolerar y que controle sus síntomas (D).

### *Tratamiento profiláctico secundario*

#### Recomendaciones:

- Los pacientes que tienen angina estable deben ser tratados con 75 mg de aspirina al día durante cuatro años (A).
- Después de cuatro años, se debe continuar administrando una dosis de 75 mg de aspirina al día durante un periodo largo (D).
- La administración de aspirina a los pacientes con angina estable reduce su riesgo de sufrir un episodio vascular posterior (I) (18).

### *Tratamiento sintomático inicial*

#### Recomendaciones:

- Los pacientes deberían tratarse con nitratos de acción corta cuando sea necesario en respuesta al dolor y antes de realizar actividades que les van a producir dolor (A).
- Los pacientes deberían comenzar un tratamiento sistémico regular para todos los síntomas mínimos (D).

### *Tratamiento sintomático regular*

#### *Primera línea de tratamiento: betabloqueantes*

#### Recomendaciones:

- Todos los pacientes que necesitan tratamiento sistémico deberían ser tratados con un betabloqueante (B).
- La dosis debería incrementarse hasta el máximo tolerado; esto implica ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta del paciente (D).
- Los pacientes deberían saber que no deben abandonar de repente los betabloqueantes ni permitir que se agoten (B).
- Si deben suprimirse los betabloqueantes, debe realizarse otro diseño de tratamiento durante un período de cuatro semanas (D).

#### *Monoterapia de primera línea: verapamilo para pacientes que no pueden tomar betabloqueantes*

#### Recomendación:

- Los pacientes que no toleran los betabloqueantes deberían ser tratados con verapamilo (C).

#### *Primera línea de monoterapia para pacientes que no pueden tomar betabloqueantes ni verapamilo*

#### Recomendaciones:

- Si un paciente no puede tolerar los betabloqueantes ni verapamilo, no existe una base clara de la evidencia para elegir una monoterapia de sustitución. Deberían, por tanto, recibir el fármaco más barato con el cual puedan mantenerse y que controle sus síntomas (D).
- Si se utilizan nitratos, deberían utilizarse en una forma que evite la tolerancia de los nitratos (A) y si se usan parches de nitratos, éstos deberían ser de dosis de al menos 10 mg (A).

#### *Selección de un segundo fármaco antiangina*

#### Recomendaciones:

- En pacientes que toman betabloqueantes se debe añadir una dihidropiridina o diltiazem (B).

- En pacientes que toman betabloqueantes y no pueden tolerar dihidropiridinas ni diltiazem, se debe añadir mononitrato de isosorbide (B).

- En pacientes que toman verapamilo se debe añadir mononitrato de isosorbide (D).

- En pacientes que toman dihidropiridinas se debe añadir mononitrato de isosorbide (D).

- En pacientes que toman nitratos se debe añadir cualquier bloqueante de los canales de calcio (B).

Según seis estudios, añadiendo dihidropiridinas a los betabloqueantes se consigue mejorar una gran cantidad de parámetros (I) (19-24). En tres estudios, la adición de dihidropiridinas a los betabloqueantes no produjo ningún efecto adicional sobre un amplio intervalo de parámetros (I) (25-29).

La adición de diltiazem a los betabloqueantes produce una mejoría dependiente de la dosis del control de los síntomas y de la tolerancia al ejercicio (I) (30). Si se utiliza esta combinación, deben utilizarse precauciones en el BNF.

La eficacia de añadir nitratos a betabloqueantes o a bloqueantes de los canales de calcio debe determinarse por la preparación utilizada. Añadir dinitrato de isosorbide a los betabloqueantes o a los bloqueantes de los canales de calcio no produce ningún beneficio adicional. Los parches de nitrato añadidos a los betabloqueantes no producen ventajas adicionales. La adición de mononitrato de isosorbide a los betabloqueantes es eficaz (I) (31-33). En pacientes que toman nitratos se debe añadir cualquier bloqueante de los canales de calcio (I) (34).

#### *Elección de un tercer fármaco*

#### Recomendaciones:

- En pacientes que no están adecuadamente controlados con las dosis terapéuticas máximas de dos fármacos, las opciones terapéuticas restantes basadas en la evidencia son muy limitadas. Dichos pacientes deberían remitirse a otro especialista en vez de recibir un tercer fármaco (D).

- Si se introduce un tercer fármaco, mientras se espera una consulta con otro especialista, su efecto debe ser controlado y si no tiene ningún efecto, debe suprimirse este fármaco (D).

## **Revisión de los pacientes con angina estable**

#### Recomendación:

- Los pacientes deben revisarse al menos anualmente (D).

## **Remisión de los pacientes**

#### Recomendaciones:

- En todos los pacientes en que el diagnóstico es dudoso debe considerarse la remisión a otro especialista para confirmar el diagnóstico (D).



- Todos los pacientes en los que el tratamiento actual es subóptimo en función de los síntomas, deben considerarse para ser remitidos para otro tratamiento o investigación (D).

- Los pacientes cuyos síntomas no están controlados con un tratamiento médico máximo deberían remitirse a un cardiólogo para someterse a una angiografía, no para hacer una prueba del ejercicio (D).

- En los pacientes que no están controlados adecuadamente con las dosis máximas de dos fármacos, las restantes opciones terapéuticas basadas en la evidencia son muy limitadas. Dichos pacientes deben remitirse y no recibir un tercer fármaco (D).

- Las razones para no remitir a un paciente son: los pacientes no desean ver a otro especialista, los pacientes actualmente tienen una enfermedad más importante (D).

Ver remisión para una prueba de esfuerzo.

## Agradecimientos

Queremos agradecer a las siguientes personas la revisión de la versión completa de los protocolos: R. Baker, Director del Centro de Auditoría Clínica Nacional Elli Lilly, Universidad de Leicester, T.A. Carney, médico generalista, Hexham, Northumberland, S. Cobbe, Profesor de Cardiología Médica, Universidad de Glasgow, J.A. Hall, Cardiólogo Consultor, Unidad Cardiorácica, Hospital South Cleveland, Middlesbrough, G. Jackson, Cardiólogo Consultor, Hospital St. Thomas, Londres, J.M.H. Jackson, médico generalista, Newcastle upon Tyne y J.S Skinner, Cardiólogo Consultor de la Comunidad, Enfermería Royal Victoria, Newcastle upon Tyne. Agradecemos a Maureen Craig, Linda Duckworth y Liz Wood su trabajo de secretariado para realizar los protocolos. La actualización de los mismos fue financiada por el Departamento de Salud de Inglaterra y Gales. El Centro de Investigación de Servicios de Salud es miembro de la Colaboración para la Investigación de Servicios de la Salud MRC.

*Grupo de desarrollo de los protocolos:* P. Adams (especialista en cardiología y recursos), M. Eccles (jefe del grupo, metodólogo de pautas), H. Geoghegan (MG), C. Frizelle (enfermera), J. Harley (MG), K. Kunti (profesor de medicina general), J. Mason (economista sanitario), J. Myers (MG), B. Penney (MG), N. Rousseau (investigador asociado desde el 1 de mayo de 1998), E. Selby (MG), L. Thomas (investigador asociado hasta el 30 de abril de 1998).

## Bibliografía

1. North of England Evidence Based Guideline Development Project. Evidence Based Clinical Practice Guideline: The Primary Care Management of Stable Angina. Report 74. Newcastle upon Tyne: Centre for Health Services Research, 1996.
2. North of England Stable Angina Guidelines Development

Group. Evidence based guideline for the primary cure management of stable angina: summary version. *Br Med J* 1996; 312: 827-832.

3. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The Primary Care Management of Stable Angina. 98. Newcastle upon Tyne: Centre for Health Services Research, 1999.

4. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Cholesterol and coronary heart disease: screening and treatment. *Effect Health Care* 1998; 4: 1-16.

5. Davey Smith G, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *Br Med J* 1991; 306: 1367-1373.

6. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Antihypertensive drug therapy in the elderly (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software. 1998.

7. Lancaster T, Silagy C, Fullerton D. Tobacco addiction module of the Cochrane Database of Systematic Reviews In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software. 1998

8. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Smoking cessation: what the health service can do. *Effectiveness Matters* 1998; 3.

9. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary Artery Disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Working group for the study of transdermal nicotine in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 989-995.

10. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1792-1798.

11. British Medical Association. British National Formulary. Bath: BMA, The Pharmaceutical Press, 1998.

12. Lewin B, Cay EL, Todd I et al. The Angina Management Programme: a rehabilitation treatment. *Br J Cardiol* 1995; 2: 221-226.

13. Cupples ME, McKnight A. Randomised controlled trial of health promotion in general practice for patients at high cardiovascular risk. *Br Med J* 1994; 309 993-996.

14. Brand MB, Mulrow CD, Chiquette E et al. Weight reduction through dieting for control of hypertension in adults. In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software, 1998.

15. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L et al. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutrients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1103-1108.

16. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 30 September 757-761.

17. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) [see comments]. *Lancet* 1996; 347: 781-786.

18. Eccles M, Freemantle N, Mason J, North of England Aspirin Guideline Development Group. North of England Evidence Based Guideline Development Project: evidence based guideline for the use of aspirin for the secondary prophylaxis of vascular disease in primary care. *Br Med J* 1998; 316: 1303-1309.

19. Uusitalo A, Arstila M, Bae EA et al. Metoprolol, nifedipine, and the combination in stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; 57: 733-737.
- 
20. DiBianco R, Schoomaker FW, Singh JB et al. Amlodipine combined with beta blockade for chronic angina: results of a multicenter, placebo-controlled, randomized double-blind study. *Clin Cardiol* 1992; 15: 519-524.
- 
21. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14: 1369-1374.
- 
22. Dunselman P, Liem AH, Verdel G, Kragten H, Bosma A, Bernink P. Addition of felodipine to metoprolol vs replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris despite adequate beta-blockade. Results of the Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina (FEMINA) Study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1755-1764.
- 
23. Ronnevik PK, Silke B, Ostergaard O. Felodipine in addition to beta-adrenergic blockade for angina pectoris: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 1995; 16: 1535-1541.
- 
24. Davies RF, Habibi H, Klinke WP et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:619-625.
- 
25. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 104-112.
- 
26. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HI. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 96-103.
- 
27. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1516-1521.
- 
28. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 311-316.
- 
29. Madjlessi-Simon T, Hllette E, Mary-Krause M, Lechal P, Jaillon P. Effects of amlodipine on transient myocardial ischaemia in patients with a severe coronary condition treated with a beta-blocker. Amlor-Holter Study Investigators [see comments] *Eur Heart J* 1995; 16: 1780-1788.
- 
30. Heller GV, Sridharan M, Morse J et al. Antianginal response to once-daily diltiazem CD in patients receiving concomitant beta-blockers, long-acting nitrates, or both. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 760-766.
- 
31. Uusitalo A, Keyrilainen O, Harkonen R et al. Anti-anginal efficacy of a controlled-release formulation of isosorbide-5-mononitrate once daily in angina patients on chronic beta-blockade. *Acta Med Scand* 1988; 223: 219-225.
- 
32. Thadani U, Maranda CR, Amsterdam E et al. Lack of pharmacologic tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide-5-mononitrate. *Ann Intern Med* 1994; 120: 353-359.
- 
33. Parker JO, Amies MH, Hawkinson RW et al. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris: clinically effective without tolerance or rebound. *Circulation* 1995; 91: 1368-1374.
- 
34. Cutler NR, EffJ, Fromell G et al. Dose-ranging study of a new, once daily diltiazem formulation for patients with stable angina. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 189-195.
-