

Альманах 2011: стабільна ішемічна хвороба серця. Огляд вибраних досліджень, які сприяли нещодавнім досягненням у клінічній кардіології*

Р.А. Хендерсон, А.Д. Тімміс

*Кардіологічний центр університетського госпіталю, Ноттінгем, Велика Британія
Школа медицини і стоматології Торакального госпіталю, Лондон, Велика Британія*

Стабільна стенокардія напруження

Діагностичні стратегії

Активне створення клінік зі спеціалізованої допомоги пацієнтам з болем у грудній клітці привернуло увагу до вивчення ефективності діагностичного тестування. У дослідженні, яке охопило близько 400 000 осіб з підозрою на ішемічну хворобу серця (ІХС), діагностична цінність коронарографії становила лише 37,6 %. Це визначає доцільність пошуку кращих стратегій стратифікації ризику [1]. Вочевидь, низька діагностична цінність була спричинена систематичною помилкою верифікації, яка виникла внаслідок того, що в популяціях з низьким ризиком рішення щодо проведення коронарографії засновувалося на неінвазивних тестах, зокрема таких як навантажувальні проби з реєстрацією ЕКГ [2].

Подібні міркування спонукали групу розробників настанови NICE рекомендувати більш виважений підхід до неінвазивного тестування, базуючись на ретельній клінічній оцінці ймовірності захворювання у хворих зі стабільним за грудним болем [3]. Для пацієнтів з протилежними показниками ймовірності наявності захворювання (< 10 % або > 90 %) жодні діагностичні тести не розглядалися як необхідні, тоді як для пацієнтів з високою ймовірністю захворювання (60–90 %) було рекомендовано коронарографію без попередніх неінвазивних тестів.

Значне занепокоєння спричинив заклик NICE оцінювати рівень кальцифікації за допомогою комп'ютерної томографії у пацієнтів з низькою (10–30 %) ймовірністю захворювання, осо-

бливо після повідомлення про те, що 19 % хворих без ознак кальцифікації коронарних судин і в яких діагноз стенокардії заперечили згідно з алгоритмом NICE, насправді мали обструктивне ураження коронарних артерій (стеноз > 50 %) [4]. Водночас, у цьому дослідженні у популяції, якій призначали проведення ангиографії, була висока ймовірність захворювання, тоді як у популяції з низьким ризиком оцінка кальцифікації за методом комп'ютерної томографії забезпечила високу діагностичну чутливість [5]. Рекомендації NICE керувалися значною мірою аналізом економічної доцільності, та чи поліпшать вони діагностичну цінність серцевої катеризації, ще потрібно з'ясувати.

Біомаркери крові за стабільної стенокардії

Клінічну роль біомаркерів крові в діагностиці обструктивного ураження коронарних артерій у пацієнтів з підозрою на стенокардію дотепер не визначено. У дослідженні [6] проаналізували зразки крові на N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) і різні маркери запалення, взяті у 243 осіб перед оцінкою перфузії міокарда. Діагностичну значущість було зареєстровано лише для NT-proBNP: його концентрація < 25 нг/л дозволила передбачити нормальні показники перфузії з негативною прогностичною цінністю > 95 %. У дослідженні [7] із застосуванням коронарографії у 848 чоловіків і жінок з клінічною підозрою на ІХС інформативність рівня NT-proBNP була більшою, ніж високочутливого С-реактивного білка і γ -глутамілтрансферази, про що свідчив чіткий зв'язок з трисудинним ураженням. Утім, цей показник не мав більшого прогностичного значення порівняно з традиційними факторами

* Вперше надруковано в журналі Heart; 2011; Vol. 97; P. 1552-1559.

серцево-судинного ризику, що дало підстави зробити висновок про його обмежену додаткову цінність як інструмента діагностики. Прогностичне значення циркулюючих біомаркерів за стабільної ІХС також було невисоким.

У метааналізі 83 проспективних досліджень, які повідомляли про зв'язок рівня С-реактивного білка з виникненням смерті і нефатальних серцево-судинних подій, встановлено, що якість досліджень була дуже низькою (лише в двох був вказаний поріг дискримінації), відзначено необ'єктивність звітів та публікацій, і це унеможливило їх використання при створенні клінічних рекомендацій [8]. Проте, можна було припустити, що рівень С-реактивного білка не покращить оцінки прогнозу, досягнутої внаслідок урахування артеріального тиску та інших клінічних факторів у цій групі хворих. В іншому дослідженні зроблено висновок, що звичайна клінічна інформація є ефективним засобом стратифікації ризику в пацієнтів зі стабільною ІХС, які потребують проведення аортокоронарного шунтування (АКШ), а додаткова прогностична інформація щодо рівня С-реактивного білка, отримана як окремо, так і в комбінації з даними щодо інших біомаркерів, ймовірно, не буде економічно доцільною [9].

Медикаментозне лікування стенокардії

Медикаментозне лікування стенокардії знову привернуло увагу, що зумовлено появою нових засобів, зокрема івабрадину і ранолазину, а також визнанням його можливості бути вигідною альтернативою реваскуляризації у багатьох пацієнтів як щодо контролю симптомів, так і щодо поліпшення прогнозу. Отже, дослідження COURAGE продемонструвало, що у хворих, які отримують оптимальну медикаментозну терапію (аспірин, β -адреноблокатор, статин, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту за показаннями), перкутанні втручання не поліпшують наслідків серцево-судинного захворювання, а додаткові переваги в покращанні якості життя зникають протягом 36 міс [10, 11]. У більш пізніх метааналізах досліджень з рандомізацією пацієнтів зі стабільною стенокардією на групи перкутанних втручань або медикаментозного лікування дійшли до подібних висновків [12, 13]. Це спонукало рекомендувати оптимальну медикаментозну терапію як початкове лікування стабільної

стенокардії, а для хворих з незадовільним контролем симптомів – реваскуляризацію як засіб резерву [14].

Прогноз стенокардії

Починаючи з ранніх висновків Фремінгемського дослідження про те, що «смертність при стенокардії вражає близько до такої у постгоспітальний період інфаркту міокарда» [15] і аж до тверджень сучасних дослідників, що «серцево-судинний ризик знижується до нормального рівня при застосуванні сучасної терапії» [16], тепер ми змогли отримати повну картину, включаючи два останні дослідження з оцінкою кінцевих точок у пацієнтів зі стенокардією.

У першому взяли участь 1609 осіб з ІХС, виявленою первинною ланкою медичної допомоги, відповідно, була зведена до мінімуму похибка відбору, характерна для когорт, відібраних вторинною ланкою медичної допомоги [17]. Дослідники встановили, що ризик виникнення загальної і коронарної смерті у хворих лише зі стенокардією, порівняно з пацієнтами з перенесеним раніше інфарктом міокарда (ІМ), становив відповідно 0,73 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,55–0,98) і 0,65 (95 % ДІ 0,44–0,98). Незважаючи на статистичну достовірність при рівні $P < 0,05$, відмінності не були достовірними при рівні $P < 0,01$, визначеному як еталонний для оглядового дослідження. Автори також виявили, що фізична працездатність була суттєво зниженою у хворих лише зі стенокардією.

У другому дослідженні, здійсненому тією ж групою, вивчали прогноз 1785 пацієнтів зі стенокардією як першим проявом ІХС [18]. Протягом 5 років у 116 (6,5 %) обстежених виник гострий ІМ, а 175 (9,8 %) померли. Чоловіча стать і вік асоціювалися із збільшенням частоти виникнення гострого ІМ (співвідношення ризиків (HR) 2,01 (95 % ДІ 1,35–2,97) і 1,04 (95 % ДІ 1,02–1,06) відповідно) і смерті від усіх причин (HR 1,82 (95 % ДІ 1,33–2,49) і 1,09 (95 % ДІ 1,07–1,11) відповідно). Важливою знахідкою було те, що гострий ІМ після «індексного» епізоду стенокардії значно підвищував у подальшому ризик смерті. Автори зробили висновок про необхідність неодмінного досягнення контролю факторів ризику і дотримання оптимального медикаментозного лікування у хворих зі стенокардією, які становлять групу високого ризику в первинній ланці медичної допомоги.

Інтервенційне лікування стабільної ішемічної хвороби серця

Клінічні дослідження

Сподівання на те, що дослідження COURAGE приведе до змін у лікуванні стабільної стенокардії з новим акцентом на оптимальне медикаментозне лікування як первинну стратегію [19], поки що не виправдалися. Окрім того, виникає запитання, наскільки добре пацієнти поінформовані про ризик і переваги інтервенційного лікування [20]. Це запитання знову постало після нещодавно здійснених досліджень, які засвідчили, що черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ) призначають частіше, ніж АКШ, і значно частіше порівняно з міжнародними рекомендаціями. Відповідність критеріям американських товариств щодо доцільності досягається лише в 50,4 % випадків [21, 22]. Частота проведення ЧКВ у США не зменшилася від часу публікації результатів COURAGE [23], і більшість хворих не отримують оптимального медикаментозного лікування.

У великому дослідженні елективних ЧКВ, оптимальну медикаментозну терапію було призначено лише у 43,5 % хворих протягом 19 міс до публікації результатів COURAGE і 44,7 % протягом 24 міс після цього. Отже, COURAGE не мало відчутного впливу на практику інтервенційних втручань [24].

Помітним серед нещодавніх повідомлень інших досліджень ЧКВ стали результати 10-річного спостереження MASS II і дослідження STICH. У MASS II було рандомізовано 611 пацієнтів із стенокардією, багатосудинним коронарним ураженням і збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) щодо вибору первинної стратегії – медикаментозного лікування, ЧКВ або АКШ [25]. Первинними кінцевими точками були смерть від усіх причин, ІМ із зубцем Q і резистентна стенокардія з потребою в реваскуляризації. Вони виникали рідше в групі АКШ, ніж у групах ЧКВ і медикаментозного лікування (відповідно 33; 42 і 59 %). У MASS II не залучали осіб із значущим ураженням стовбура лівої коронарної артерії, і загальна смертність була подібною в усіх трьох групах. Водночас, отримані результати узгоджуються з такими у більш ранніх рандомізованих дослідженнях – АКШ порівняно з медикаментозним лікуванням [26], в яких виживання хворих із багатосудинним

ураженням після АКШ поліпшувалося, порівняно з медикаментозним лікуванням.

Дослідження STICH посягло певний сумнів щодо валідності ранніх рандомізованих досліджень у наш час. У ньому 1212 пацієнтів із багатосудинним ураженням і значним зниженням ФВ ЛШ (< 35 %) були рандомізовані для проведення АКШ або медикаментозного лікування. Оцінювали, чи поліпшує АКШ виживання у хворих з високим ризиком з ішемічною дисфункцією ЛШ [27]. Приблизно через 5 років спостереження частота виникнення смерті від усіх причин (первинна кінцева точка) була подібною у групах, як в основній когорті дослідження, так і в підгрупі пацієнтів з доведеною життєздатністю міокарда [28]. Дослідження STICH підтвердило попередні висновки [29] про те, що успіхи реваскуляризації у хворих з ішемічною кардіоміопатією, можливо, були перебільшені, навіть у осіб з підтвердженою життєздатністю міокарда. У редакційному коментарі зазначено, що сучасну медикаментозну терапію не слід недооцінювати в лікуванні тяжкої ІХС [30].

Подальші дослідження ЧКВ порівняно з АКШ у підібраних групах пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії переконливо свідчили на користь АКШ. Висновки засновувалися на нижчих показниках повторної реваскуляризації порівняно з ЧКВ [31–33]. Жодне з цих досліджень не продемонструвало значної різниці щодо смертності між двома стратегіями реваскуляризації. Отже, ЧКВ залишається варіантом лікування для тих хворих, які не бажають або не налаштовані на проведення АКШ і готові на інтервенційні процедури в подальшому (за необхідності). Дослідження SYNTAX визначило ЧКВ як можливу стратегію лікування симптомного багатосудинного ураження, особливо у разі низької оцінки за шкалою SYNTAX (≤ 22). За цих умов серцево-судинні кінцеві точки через 3 роки є такими ж, як і при АКШ, що також підкріплюється подібними результатами стосовно якості життя [34–36].

Зовсім недавно в аналізі реєстру ARTS-II з попередньо спланованою підгрупою виявлено порівнювані кінцеві точки для хворих з багатосудинним ураженням із залученням проксимального відділу лівої передньої низхідної артерії, які були проліковані з допомогою сиролімус-покритого стента (СПС) або АКШ [37]. Порівняння ЧКВ і АКШ у пацієнтів із захворюванням з високим ступенем ризику, а також медика-

ментозної терапії і АКШ у разі ішемічної кардіоміопатії поступово ставлять під сумнів загальноприйнятту точку зору, що оперативне втручання буде і в подальшому найбільш доречним вибором у зазначених категорій хворих.

Особливості процедури втручання

Доступ через стегнову чи ліктьову артерію?

Дискусію щодо переваг ліктьового доступу порівняно зі стегновим для інтервенційних втручань не було припинено після дослідження RIVAL, першого порівняльного дослідження, яке дозволило вивчити серцево-судинні кінцеві точки [38]. Обстежили пацієнтів з гострим коронарним синдромом (n=7021), яким проводили катетеризацію серця з перспективою подальшого втручання. Первинні кінцеві точки (випадки смерті, ІМ, інсульту, кровотечі, не пов'язаної з АКШ, протягом 30 днів) були зареєстровані з однаковою частотою в групах з ліктьовим (3,7 %) і стегновим (4,0 %) доступами. Незначні відмінності на користь ліктьового доступу були зумовлені тенденцією до зниження показника кровотеч протягом 30 днів (0,7 проти 0,9 %), також із значно нижчою частотою ускладнень в місці пункції, зокрема великих гематом і псевдоаневризм.

У менших за обсягом дослідженнях [39] відзначили меншу кількість кровотеч при використанні ліктьового доступу, що в поєднанні з більш раннім припиненням іммобілізації сприяло його впровадженню в багатьох європейських центрах. Утім, стегновому доступу і надалі надають перевагу багато інтервенціоністів, оскільки він є більш передбачуваним, час процедури може бути коротшим, а променеве навантаження меншим, ніж при ліктьовому доступі [40, 41]. Зрештою, досвід клініки є основним визначальним фактором успіху процедури. У центрах з частим використанням ліктьового доступу в дослідженні RIVAL зареєстрували найнижчий ризик виникнення первинної кінцевої точки.

Регіональний резерв кровотоку

Вимірювання регіонального резерву кровотоку (РПК) з допомогою провідника тиску сьогодні широко використовують для оцінки функціональної важливості стенозу коронарної артерії під час втручання. У дослідженні FAME з участю 1005 пацієнтів з багатосудинним ураженням коронарних артерій, яким проводили стентування з імплантацією медикаментозно покритих

стентів, хворих рандомізували для проведення лише ангіографії й ангіографії з РПК, значення < 0,80 розглядали як показання до стентування [42]. У групі РПК кількість стентів на одного хворого становила (1,9±1,3) проти (2,7±1,2), і первинну кінцеву точку (частота випадків смерті, нефатального ІМ, запланованої судинної реваскуляризації протягом одного року) відзначали достовірно рідше, ніж у групі ангіографії, – 13,2 проти 18,3 %. Переваги утримувалися протягом двох років [43], а докази економічної вигоди [44] переконливо засвідчили користь використання ЧКВ у поєднанні з РПК при багатосудинному ураженні коронарних артерій.

Біфуркаційне ЧКВ

Суперечки щодо біфуркаційного ЧКВ були значною мірою вирішені в результаті досліджень, які свідчили, що просте стентування основної гілки з провізорним Т-стентуванням бокової гілки у випадку порушення кровотоку є кращим, ніж стратегії, які передбачають комплексне стентування обох гілок біфуркації. Нещодавній метааналіз рандомізованих досліджень підтвердив переваги стратегії простого стентування. Вона забезпечує кращі результати за виникненням ІМ у госпітальний і віддалений періоди, з подібними рівнями рестенозів і повторної реваскуляризації, порівняно з поєднаною стратегією [45].

Можливість вдосконалення стратегії простого стентування було вивчено шляхом рандомізації 477 пацієнтів, яким проводили балонну «кіссинг»-дилатацію після стентування, і яким цього зроблено не було [46]. Згідно з ангіографічними даними через 6 міс балонна «кіссинг»-дилатація асоціювалася з достовірно нижчою частотою рестенозу бокової гілки – 8 % порівняно з 15 % у групі без застосування балонної «кіссинг»-дилатації. При цьому частота виникнення первинної кінцевої точки (серцева смерть, ІМ, тромбоз стента, повторна реваскуляризація) у групах була подібною (відповідно 2,1 та 2,5 %). Загалом отримані дані не дають переконливих підстав для проведення балонної «кіссинг»-дилатації після простого біфуркаційного стентування, хоча видається, що ця стратегія забезпечує деякий захист від рестенозу бокової гілки.

Допоміжний пристрій для лівого шлуночка

Внутрішньоаортальна балонна контрапульсація широко рекомендована при ЧКВ з високим

ступенем ризику. Проте, здійснене нещодавно рандомізоване дослідження, яке включало 301 хворого з вираженою дисфункцією лівого шлуночка (ФВ ЛШ $\leq 30\%$) і значним ураженням коронарних артерій, не виявило жодних переваг [47]. Частота внутрішньолікарняних великих несприятливих серцевих подій була подібною з (15,2%) і без (16,0%) застосування внутрішньо-аортальної балонної контрапульсації, що свідчить проти її вибіркового використання в цій групі пацієнтів.

На сьогоднішньому етапі досліджують альтернативні методи підтримки кровообігу під час ЧКВ. Дані реєстру для черезшкірного допоміжного пристрою для ЛШ Impella 2,5 підтверджують, що він може бути надійно встановлений через аортальний клапан із стегового доступу з підтримкою потоку до 2,5 л/хв під час інтервенційних процедур [48]. Ці багатообіцяючі дані відрізняють пристрій Impella від більшості інших допоміжних пристроїв для ЛШ, які встановлюються в умовах операційної і не мають жодного призначення в ангиографічній лабораторії [49].

Ускладнення

Гостра ниркова недостатність

Контраст-індукована гостра ниркова недостатність (ГНН) – відоме ускладнення ангиографічних процедур, яке, за даними нещодавнього дослідження [50], має тісний зв'язок з несприятливим довгостроковим прогнозом. У 14 782 дорослих, яким проводили катетеризацію серця, скоригований ризик смерті у середньому протягом 19,7 міс прогресивно збільшувався залежно від тяжкості постангиографічної ГНН. У пацієнтів з ГНН II–III стадії упродовж перших 7 днів після катетеризації ризик смерті був приблизно в 4 рази вищим порівняно з хворими без ГНН. Також збільшився ризик повторних госпіталізацій з приводу серцевої недостатності. Цікаво, що ГНН виникала зазвичай рідше при ліктьовому доступі порівняно зі стеговим [51]. Гідратація перед проведенням процедури є доцільною в групі пацієнтів з високим ризиком, особливо у хворих на цукровий діабет (ЦД), проте жодне специфічне лікування не продемонструвало явних переваг.

Кровотеча

Інтрапроцедурні кровотечі, асоційовані з несприятливими наслідками після ЧКВ, останніми роками виникають значно рідше [52]. Це

зумовлено як використанням ліктьового доступу, так і іншими стратегіями запобігання кровотечам. На них звернули увагу в дослідженні 1 522 935 осіб, уведених у базу даних Національного серцево-судинного реєстру – CathPCI [53]. Дослідження свідчило, що застосування пристроїв для закриття судин, а також лікування бівалірудином асоціюється із зниженням випадків кровотечі з 2,8 до 0,9%. Утім, ці методи найменш часто використовували у хворих з високим ризиком перипроцедурної кровотечі, який оцінювали згідно з моделлю ризику кровотечі бази національного серцево-судинного реєстру [54]. З огляду на ці висновки стають очевидними значні можливості підвищення безпечності ЧКВ завдяки попередньому визначенню пацієнтів, у яких індивідуальні стратегії уникнення кровотечі матимуть найбільшу користь.

Пошкодження міокарда

Пошкодження міокарда під час ЧКВ є поширеним ускладненням, а нещодавній метааналіз 15 досліджень, яким було охоплено 7578 осіб, виявив підвищення рівня тропоніну у 28,7% втручань [55]. Будь-який збільшений рівень тропоніну асоціювався з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних подій, і для осіб з ІМ відповідно до загальноприйнятого визначення [56], відношення шансів щодо основних несприятливих серцево-судинних подій протягом 18 міс становило 2,25 (1,26–4,00). На сьогодні наявність пошкодження міокарда під час ЧКВ можна довести з допомогою магнітно-резонансної візуалізації, яка при цьому фіксує нове гіперпосилення сигналу з міокарда (середня маса 5,0 г) в 32% з 152 пацієнтів, яким здійснювали ЧКВ. Після корекції за віком і статтю ці хворі мали в 3,1 рази (95% ДІ 1,4–6,8; $P=0,004$) вищий ризик виникнення несприятливих наслідків, ніж пацієнти без вищевказаних ознак пошкодження міокарда [57]. Наведені дані підсилили інтерес до фармакологічних і механічних втручань, скерованих на захист міокарда під час ЧКВ. З огляду на це є перспективним застосування високої дози статинів.

У дослідженні [58] 668 хворих, які отримували статини, ІМ під час втручання (визначений як підвищення рівня МВ-фракції креатинфосфокінази втричі вище верхньої межі норми) зареєстрували у 9,5% пацієнтів групи застосування аторвастатину (у дозі 80 мг) порівняно з

15,8 % у контрольній групі. Більшість хворих отримують статини, ще до проведення елективного ЧКВ. Для інших пацієнтів підвищення безпеки досягається шляхом «навантаження» статинами разом з аспірином і клопідогрелем перед проведенням ЧКВ. Також перспективним є метод віддаленого ішемічного прекондиціювання. У нещодавно здійсненому рандомізованому дослідженні за участю 242 осіб, яким проводили вибіркоче ЧКВ, спостерігали зниження вивільнення тропоніну протягом 24 год, порівняно з контролем (0,06 проти 0,16 нг/мл; $P=0,040$) [59]. Частота великих несприятливих серцево-судинних і мозкових подій протягом 6 міс була також нижчою у групі віддаленого ішемічного прекондиціювання (4 проти 13 випадків; $P=0,018$). Проте слід враховувати, що це було невелике за обсягом і не сліпе дослідження. Потрібні подальші дослідження, перш ніж цей недорогий метод захисту міокарда буде рекомендований до застосування у повсякденній клінічній практиці.

ЧКВ в окремих групах

Після променевої терапії

Променева терапія у жінок з раком молочної залози підвищує довготерміновий ризик серцево-судинної смерті [60], можливо шляхом активації стійкої запальної відповіді в опромієних артеріях [61]. Вона також асоціюється з несприятливими наслідками коронарного стентування, з відносним ризиком виникнення смерті від усіх причин через 6 років 4,2 (95 % ДІ 1,8–9,5) порівняно з особами, які не отримували променевої терапії [62].

Цукровий діабет

АКШ протягом тривалого періоду було переважною стратегією реваскуляризації у пацієнтів із ЦД та багатосудинним ураженням, і оприлюднення даних досліджень BARI-2D та CARDia мало вплинуло на таку ортодоксальну точку зору. В BARI-2D 2368 хворих на ЦД 2-го типу (31 % з трисудинним ураженням) були розподілені в групи з показаннями для ЧКВ або АКШ, а потім рандомізовані для сучасного медикаментозного лікування або реваскуляризації [63]. У середньому через 5,3 року спостереження частота виникнення смерті від усіх причин (первинна кінцева точка) були подібними як для груп з медикаментозним

лікуванням, так і для груп реваскуляризації. Проте, в групі реваскуляризації частота виникнення серцево-судинних подій (смерть, ІМ або інсульт) була нижчою, ніж у групі медикаментозного лікування. Більше того, у пацієнтів, рандомізованих у групу реваскуляризації, реєстрували значне зниження симптоматики порівняно з групою медикаментозного лікування [64].

У дослідженні CARDia 510 хворих на ЦД, 93 % з яких мали багатосудинне ураження, було рандомізовано для проведення ЧКВ або АКШ [65]. Сумарний показник частоти виникнення смерті від усіх причин, нефатального ІМ, нефатального інсульту становив 13,0 % для ЧКВ і 10,5 % для АКШ. Ця різниця не була статистично достовірною, але дослідження було недостатньо потужним, і те, що ЧКВ не поступається АКШ, не було доведено. Дані дослідження BARI-2D викликали значне зацікавлення, продемонструвавши, що сучасне медикаментозне лікування пацієнтів із ЦД і захворюванням коронарних артерій успішно витримує порівняння з реваскуляризацією.

Наслідки ЧКВ

Результати ЧКВ (і АКШ) продовжують поліпшуватися [66]. Допроцедурні фактори ризику несприятливих наслідків добре визначені: знижена ФВ ЛШ, складна морфологія уражень, невідкладне здійснення втручання і ЦД. До цього переліку на сьогодні можна також додати шкалу EuroSCORE, що продемонструвала здатність точно прогнозувати внутрішньолікарняну летальність у 1173 осіб, яким проводили ЧКВ і у яких ймовірність смерті зростала із збільшенням кількості балів шкали [67]. EuroSCORE достатньо перевірена і широко використовується для прогнозування хірургічних ризиків. Автори припускають, що вона може допомогти кардіологам і кардіохірургам індивідуально оцінювати профіль ризику пацієнтів у разі вибору оптимальної стратегії реваскуляризації. Необхідна зовнішня перевірка шкали EuroSCORE в інших когортах ЧКВ перед тим, як рекомендувати його в клінічну практику. Водночас шкала SYNTAX, яка базується на конкретних анатомічних характеристиках коронароангіограм, залишається кращим засобом прогнозування ризиків для ЧКВ і АКШ, хоча її цінність для прогнозування 12-місячних наслідків зберігається лише щодо ЧКВ [68].

Друге покоління медикаментозно покритих стентів

Застосування медикаментозно покритих стентів (МПС) дозволило суттєво зменшити частоту виникнення рестенозу порівняно з непокритими металічними стентами (НМС), хоча і ціною зростання ризику пізнього тромбозу стента [69]. Це дало поштовх до розробки більш ефективних МПС другого покоління, які стали предметом чотирьох нещодавніх досліджень з такими первинними комбінованими кінцевими точками, як серцева смерть, ІМ, повторна реваскуляризація. В ході найбільшого з них, SPIRIT IV, було рандомізовано 3687 пацієнтів, яким застосовували еверолімус-покриті стенти (ЕПС) другого покоління чи паклітаксел-покриті стенти (ППС) першого покоління у співвідношенні 2:1 [70]. Дослідження підтвердило переваги ЕПС над ППС як щодо комбінованої клінічної кінцевої точки (4,2 проти 6,8 %), так і для тромбозу стента (0,2 проти 0,8 %). В одноцентровому дослідженні COMPARE порівнювали ЕПС другого покоління з ППС другого покоління у 1800 хворих. Показано перевагу ЕПС, у разі застосування яких через 12 міс первинну кінцеву точку було зареєстровано в 6 % випадків порівняно з 9 % у групі ППС [71].

В інших дослідженнях зотаролімус-покриті стенти (ЗПС) другого покоління порівнювали із СПС (SORT OUT III, n=2332) і ЕПС (Resolute All Comers Trial, n=2292). У SORT OUT III результати застосування ЗПС були гіршими порівняно із СПС (первинної кінцевої точки було досягнуто у 6 проти 3 % відповідно), причому різниця зберігалася через 18 міс [72]. У дослідженні Resolute All Comers комбінована клінічна кінцева точка виникала майже однаково часто протягом року в групах ЗПС і ЕПС (відповідно 8,2 і 8,3 %), проте в групі ЗПС спостерігали тенденцію до більш частого тромбозу стента (2,3 проти 1,5 %) і зменшення просвіту стента (0,27 проти 0,19 мм). Ці спостереження викликали занепокоєння з приводу подальшого використання ЗПС, і ця проблема може бути вирішена лише після оприлюднення даних 5-річного спостереження [73]. Довгострокові результати для ЗПС були позитивними у реєстрах [74], проте результати цих чотирьох рандомізованих досліджень переконали, що на сьогодні засобом першої лінії для більшості інтервенційних втручань є друге покоління ЕПС.

Крім другого покоління МПС, з'являються МПС, вільні від полімерів і на основі полімерів з природним шляхом розпаду. Рандомізоване порівняння новітніх платформ, що передбачають доставку рапаміцину із СПС зі звичайним (постійним) полімерним покриттям, продемонструвало зіставну безпечність та ефективність щодо запобігання клінічно значущих рестенозів протягом дворічного спостереження. Водночас, ангіографічні дані підтверджують більш стійку супресію неоінтими для вільних від полімеру рапаміцин-покритих стентів, ніж для інших платформ [75]. Використання у 30 пацієнтів системи доставки еверолімусу для біоабсорбуючих стентів також забезпечило вражаючі результати упродовж 2 років, без зареєстрованих серцевих смертей, повторних реваскуляризацій або тромбозів стента [76]. Цікаво, що у простентованому сегменті після біоабсорбції відновлювалася судинорухова функція. Ці результати, безперечно, визначають подальшу зацікавленість у розвитку вільних від полімерів і біоабсорбуючих МПС.

Непокриті металічні стенти

Успіхи МПС у лікуванні ІХС зумовили зменшення показань щодо використання НМС, практично до «межі вимирання». Переваги МПС порівняно з НМС для первинного ЧКВ обумовлені достовірно нижчими показниками реваскуляризації. Отримані нещодавно дані свідчать, що переваги утримувалися протягом 3 років (9,4 проти 15,1 %), за відсутності достовірної різниці щодо частоти смерті, реінфаркту або тромбозу стента [77]. Діючі рекомендації свідчать на користь селективного використання МПС при ІМ з елевацією сегмента ST, особливо у хворих з високим ризиком рестенозу (пошкодження на довгій ділянці, у дрібних судинах або у разі ЦД) [78].

Дослідження BASKET-PROVE поставило під сумнів уявлення, що НМС можуть і надалі застосовуватися у великих коронарних судинах [79]. Ці дослідники рандомізували 2314 пацієнтів, яким потрібні були стенти діаметром 3–4 мм, у групи СПС першої генерації, ЕПС другої генерації, і кобальт-хромованих НМС. Через 2 роки кількість серцево-судинних подій і випадків тромбозу стента була подібною у трьох групах. Проте, частота повторних реваскуляризацій становила лише 4,3 % при використанні СПС і

3,7 % – ЕПС, порівняно з 10,3 % у групі НПС. Хоча про рентабельність не повідомляли, ці дані свідчать, що переваги МПС щодо безпеки і захисту від рестенозу у дрібних коронарних артеріях поширюються також на втручання у більших судинах.

Паклітаксел-покриті балони

Проблемним залишається ЧКВ у дуже дрібних судинах (< 3 мм). Використання МПС дозволило поліпшити показники безпечності та наслідки порівняно з НМС [80], і в рандомізованому дослідженні забезпечило кращі результати щодо рестенозів через 6 міс, ніж для паклітаксел-покритих балонів [81]. Проте не викликає сумніву можливість потенційно важливого використання паклітаксел-покритих балонів у коронарних судинах для лікування рестенозу стента. Нещодавно здійснене рандомізоване дослідження у 131 хворого з рестенозом НМС показало, що частота бінарного рестенозу протягом 6 міс становила лише 7 % для медикаментозно вкритого балона порівняно з 20 % для паклітаксел-покритого стента [82]. Проте необхідне довготривале спостереження. Нещодавно здійснене оглядове дослідження показало, що використання СПС для лікування рестенозів НМС характеризувалося стійким ефектом протягом 4 років з частотою реваскуляризації ураженої судини лише 11,1 % [83].

Антитромбоцитарна терапія

Тромбоз стента

Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) клопідогрелем з аспірином є вагомим доповненням до ЧКВ для захисту стента від тромбозу. В узгоджених рекомендаціях вказано на доцільність використання ПАТТ протягом 12 міс у пацієнтів, яким імплантовано МПС для досягнення повної ендотелізації конструкції, а в подальшому продовжити лікування лише аспірином. Водночас, дуже пізній тромбоз стента залишається реальною проблемою, яка розглядалася в декількох нещодавно здійснених дослідженнях. Оцінювали переваги продовження використання ПАТТ понад 12 міс або титрування антитромбоцитарної терапії залежно від показників функції тромбоцитів.

У реєстрі [84] не виявлено жодного додаткового захисту від смерті або ІМ у разі продовження ПАТТ понад 12 міс порівняно з її використанням протягом \leq 12 міс. Це було підтверджено також у

рандомізованому дослідженні при вивченні продовження застосування аспірину і клопідогрелю порівняно з монотерапією аспірином у хворих ($n=2701$), які вже отримували ПАТТ протягом 12 міс після ЧКВ [85]. У дворічному спостереженні частота ІМ і смерті була однаковою у порівнюваних групах (1,8 проти 1,2 %), що свідчило на користь дотримання рекомендацій щодо продовження ПАТТ протягом 12 міс після ЧКВ з МПС. Необхідність обов'язкового проведення ПАТТ протягом 12 міс відзначено в іншому нещодавньому дослідженні. Його результати показали, що в пацієнтів, які відтермінують застосування клопідогрелю після виписки з лікарні, ризик розвитку ІМ і смерті збільшується майже удвічі порівняно з тими, які дотримуються рекомендацій, починаючи від дня виписки, навіть якщо затримка становила у середньому три дні [86].

Висока залишкова реактивність тромбоцитів

Альтернативний підхід до захисту від тромбозу стента – більш агресивне лікування пацієнтів з високою залишковою реактивністю тромбоцитів після навантаження клопідогрелем. У таких хворих ризик виникнення несприятливих подій достовірно підвищений. У нещодавно здійсненому дослідженні з включенням 215 пацієнтів, яким проводили незахищене ЧКВ на стовбурі лівої коронарної артерії, ризик серцевої смерті протягом року був більш ніж подвоєний у хворих з високою залишковою активністю тромбоцитів [87].

У дослідженні GRAVITAS здійснювали рандомізоване порівняння стандартної дози (75 мг) проти високої дози (150 мг) клопідогрелю після імплантації МПС у 2214 пацієнтів з високою тромбоцитарною реактивністю на тлі лікування [88]. Хоча високі дози клопідогрелю були ефективними у зниженні реактивності тромбоцитів, частота серцево-судинних подій (смерті, ІМ, тромбозу стента) через 6 міс була подібною (2,3 %) в обох групах. Нездатність агресивної антитромбоцитарної терапії зменшити кількість подій у хворих з високою залишковою реактивністю тромбоцитів була, можливо, неочікуваною, проте не є останнім словом у цій проблемі, оскільки подібні дослідження тривають. Водночас, заклики до моніторингу реактивності тромбоцитів у пацієнтів, які отримують клопідогрель, виглядають передчасними [89].

Потенційний механізм високої залишкової реактивності тромбоцитів у деяких хворих, які отримували клопідогрель, пов'язаний з перетворенням попередника лікуючого засобу в активний метаболіт з допомогою системи цитохрому Р-450 у печінці. Перетворення є генетично детермінованим і знижується в носіїв алелів загальної втрати функції ферментів системи СYP, в яких спостерігали послаблене пригнічення тромбоцитів і підвищення ризику виникнення серцево-судинних подій з 1,53 до 3,69 разу порівняно з не-носіями [90–92]. Це призвело до закликів щодо збільшення дози клопідогрелю у носіїв алелів втрати функції. Втім, це твердження зараз піддається сумніву з огляду на дослідження, в якому пацієнтів, залучених у два великих рандомізованих дослідження лікування клопідогрелем, стратифікували залежно від генотипу [93]. У жодному дослідженні статус носія втрати функції не впливав на первинні комбіновані результати ефективності чи результати щодо безпечності щодо кровотечі. Автори дійшли висновку: носії алелів втрати функції ферментів системи СYP повинні отримувати клопідогрель у рекомендованих на сьогодні дозах у разі гострих коронарних синдромів, хоча за фібриляції передсердь висновок потребував уточнення у більших дослідженнях. Але генотипування хворих з гострими коронарними синдромами, в яких здійснювали пряме порівняння ефективності клопідогрелю і тикагрелору (дослідження PLATO), показало, що ризик досягнення первинної кінцевої точки був нижчим у пацієнтів, рандомізованих у групу тикагрелору, ніж клопідогрелю. Однак зниження відносного ризику не залежало від генотипу СYP чи ABCB1 (ген, який кодує білок, що впливає на абсорбцію клопідогрелю) [94]. Згідно з наявними фактичними даними, генетичне тестування, вочевидь, не було корисним у встановленні ефективності клопідогрелю порівняно з плацебо або тикагрелором і тому не доцільне для визначення стратегій дозування.

Взаємодія ліків

Інший потенційний механізм високої залишкової тромбоцитарної реактивності у деяких хворих, які отримують інгібітори тромбоцитів, – взаємодія з деякими інгібіторами протонної помпи (ІПП). Ці препарати здатні знижувати трансформацію клопідогрелю до його активного метаболіту шляхом конкурентної взаємодії з

системою цитохрому Р-450 у печінці і також можуть знижувати відповідь тромбоцитів на аспірин [95]. Проте у великому когортному дослідженні частота подій у пацієнтів, яким при виписуванні було призначено терапію ІПП, зростала незалежно від того, чи застосовували вони клопідогрель, чи ні. Отже, взаємодія ліків не є визначальним механізмом [96].

Більше того, у дослідженні COGENT (n=3873), учасники якого отримували ПАТТ і були рандомізовані для прийому омепразолу або плацебо, не було виявлено різниці за первинною серцево-судинною кінцевою точкою – кількістю випадків смерті від серцево-судинних причин, нефатального ІМ, реваскуляризації або інсульту [97]. За даними COGENT, лікування омепразолом супроводжувалося меншою частотою шлунково-кишкових кровотеч; також нещодавно гастропротективний ефект ІПП було підтверджено у дослідженні OBERON у хворих, які отримували аспірин у малих дозах [98]. Таким чином, переваги застосування ІПП значно більші за будь-який потенційний ризик, зумовлений взаємодією з клопідогрелем.

Інші препарати, які привернули пильну увагу – блокатори кальцієвих каналів, які, подібно до ІПП, метаболізуються системою цитохрому Р-450 печінки і можуть потенційно взаємодіяти з клопідогрелем. Оглядомі дані свідчать, що серед пацієнтів, які отримують клопідогрель, висока залишкова реактивність частіше зберігається у тих, які одночасно з клопідогрелем отримують блокатори кальцієвих каналів [99]. У ранньому оглядовому дослідженні показали, що це може зумовлювати збільшення частоти серцево-судинних подій протягом двох років після ЧКВ [100]. Утім, інтерпретувати ці результати потрібно виважено і необхідно отримати більше проспективних даних, в ідеалі – у рандомізованих дослідженнях.

Аортокоронарне шунтування при стабільній ішемічній хворобі серця

Однією з ключових технічних інновацій за останні 15 років стало АКШ на працюючому серці. Проте потенційні переваги цього методу щодо захисту міокарда і мозку потрібно оцінювати з огляду на проблему неповної реваскуляризації, а також враховувати повідомлення про підвищення ризику виникнення ІМ і раннього

закриття шунтів порівняно з використанням штучного кровообігу (ШК).

Два рандомізовані дослідження внесли ясність у деякі з цих питань. У дослідженні ROOBY рандомізували 2203 пацієнтів для проведення АКШ на працюючому серці або з використанням ШК і не виявили достовірної різниці щодо частоти комбінованої кінцевої точки протягом 30 днів (випадки смерті, повторної операції, встановлення пристрою для механічної підтримки кровообігу, зупинки серця, коми, інсульту або ниркової недостатності) – відповідно 7,0 та 5,6 % [101]. Після першого року ту ж комбіновану кінцеву точку частіше реєстрували після АКШ на працюючому серці, ніж після АКШ із ШК (9,9 проти 7,4 %; $P=0,04$), а у 1371 пацієнтів, у яких в подальшому здійснювали ангиографію, виявилася гіршою прохідність шунтів (82,6 проти 87,8 %; $P<0,01$). Ретельна оцінка через 12 міс не виявила жодної різниці між групами щодо частоти когнітивних порушень, і цей показник був дуже низьким для кожної з процедур [102].

Невдовзі після оприлюднення зазначених висновків, були опубліковані дані дослідження Best Bypass Surgery у групі хворих з високим ризиком (EuroSCORE ≥ 5 , трисудинне ураження, $n=341$), рандомізованих для проведення АКШ з ШК і без нього [103]. Комбіновану первинну кінцеву точку (випадки смерті від усіх причин, гострого ІМ, зупинки серця з успішною реанімацією, синдрому малого серцевого викиду/кардіогенного шоку, інсульту, повторного коронарного втручання) реєстрували майже однаково часто в групах з використанням ШК і без нього (відповідно у 15 і 17 %; $P=0,48$). Через 3 роки частота виникнення смерті від усіх причин була достовірно більшою в групі АКШ без ШК (24 проти 15 %; HR 1,66; 95 % ДІ 1,02–2,73; $P=0,04$) [104]. Ці дослідження не забезпечили доказів клінічної переваги АКШ без ШК. Але, незважаючи на це, зараз ще зарано відмовлятися від цієї процедури. Загальноприйняте АКШ з використанням ШК має низку важливих негативних наслідків, таких як активація тромбоцитів і нейтрофілів, вичерпання факторів коагуляції крові, утворення комплексу і вивільнення прозапальних медіаторів з формуванням системної запальної відповіді. Якщо АКШ без ШК не може забезпечити кращі клінічні наслідки, було б розсудливо обдумати ідею «вдосконаленого штучного кровообігу» у формі мініатюрних систем [105]. У нещодавно здійсненому метааналізі

встановлено, що мініатюрна система штучного кровообігу, порівняно зі звичайною, асоціювалася з дещо нижчою частотою смерті (1,1 проти 2,2 %, HR 0,58; 95 % ДІ 0,23–1,47; $P=0,25$) та інсульту (0,2 проти 2,0 %, HR 0,25; 95 % ДІ 0,06–1,00; $P=0,05$) у ранній післяопераційний період [106]. Сьогодні постала необхідність у проведенні великих досліджень для подальшої оцінки мініатюрних апаратів штучного кровообігу.

Література

1. Patel M.R., Peterson E.D., Dai D. et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 886-895.
2. Diamond G.A., Kaul S. Low diagnostic yield of elective coronary angiography // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 93-95.
3. Skinner J.S., Smeeth L., Kendall J.M. et al. Chest Pain Guideline Development Group. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. – P. 974-978.
4. Gottlieb I., Miller J.M., Arbab-Zadeh A. et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2010. – Vol. 55. – P. 627-634.
5. Nieman K., Galema T., Weustink A. et al. Computed tomography versus exercise electrocardiography in patients with stable chest complaints: real-world experiences from a fast-track chest pain clinic // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 1669-1675.
6. Rathcke C.N., Kjoller E., Fogh-Andersen N. et al. NT-proBNP and circulating inflammation markers in prediction of a normal myocardial scintigraphy in patients with symptoms of coronary artery disease // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5. – P. e14196.
7. Peer A., Falkensammer G., Alber H. et al. Limited utilities of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and other newer risk markers compared with traditional risk factors for prediction of significant angiographic lesions in stable coronary artery disease // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 297-303.
8. Hemingway H., Philipson P., Chen R. et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7. – P. 1000286.
9. Hemingway H., Henriksson M., Chen R. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of biomarkers for the prioritisation of patients awaiting coronary revascularisation: a systematic review and decision model // *Health Technol. Assess.* – 2010. – Vol. 14. – P. 1-151.
10. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *New Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1503-1516.
11. Weintraub W.S., Spertus J.A., Kolm P. et al., COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 677-687.
12. Thomas S., Gokhale R., Devereaux P.J. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in patients with stable angina // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2011. – Vol. 57. – P. 961.
13. Wijeyesundera H.C., Nallamothu B.K., Krumholz H.M. et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention

- versus medical therapy on angina relief // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152. – P. 370-379.
14. National Clinical Guideline Centre: Stable Angina. <http://www.nice.org.uk> (in production).
15. Kannel W.B., Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival // *Amer. J. Cardiology.* – 1972. – Vol. 29. – P. 154-163.
16. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction-may they rest in PEACE? // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2115-2117.
17. Buckley B., Murphy A.W. Do patients with angina alone have a more benign prognosis than patients with a history of acute myocardial infarction, revascularisation or both? Findings from a community cohort study // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 461-467.
18. Buckley B.S., Simpson C.R., McLernon D.J. et al. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study // *Brit. Med. J.* – 2009. – Vol. 339. – P. 3058.
19. Fox K.A. COURAGE to change practice? Revascularisation in patients with stable coronary artery disease // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 689-692.
20. Rothberg M.B., Sivalingam S.K., Ashraf J. et al. Patients' and cardiologists' perceptions of the benefits of percutaneous coronary intervention for stable coronary disease // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 153. – P. 7-13.
21. Hannan E.L., Racz M.J., Gold J. et al., American College of Cardiology; American Heart Association. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology / American Heart Association guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: What happens in actual practice? // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 267-275.
22. Chan P.S., Patel M.R., Klein L.W. et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 53-61.
23. Epstein A.J., Polsky D., Yang F. et al. Coronary revascularization trends in the United States, 2001-2008 // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 1769-1776.
24. Borden W.B., Redberg R.F., Mushlin A.I. et al. Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 1882-1889.
25. Hueb W., Lopes N., Gersh B.J. 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. – Vol. 122. – P. 943-945.
26. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 563-570.
27. Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A. et al., STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1607-1616.
28. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L. et al., STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1617-1625.
29. Rizzello V., Poldermans D., Biagini E. et al. Prognosis of patients with ischaemic cardiomyopathy after coronary revascularisation: relation to viability and improvement in left ventricular ejection fraction // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 1273-1277.
30. Fang J.C. Underestimating medical therapy for coronary disease again // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1671-1673.
31. Park S.J., Kim Y.H., Park D.W. et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1718-1727.
32. Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P. et al. Outcomes in patients with de novo 56. left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 2645-2653.
33. Boudriot E., Thiele H., Walther T. et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2011. – Vol. 57. – P. 538-545.
34. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al., SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 961-972.
35. Kappetein A.P., Feldman T.E., Mack M.J. et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel 61. disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2125-2134.
36. Cohen D.J., Van Hout B., Serruys P.W. et al., for the Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Investigators. Quality of life after PCI with drug-eluting 62. stents or coronary-artery bypass surgery // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1016-1026.
37. Kukreja N., Serruys P.W., De Bruyne B. et al., ARTS-II Investigators. Sirolimus-eluting 63. stents, bare metal stents or coronary artery bypass grafting for patients with multivessel disease including involvement of the proximal left anterior descending artery: analysis of the Arterial Revascularization Therapies study part 2 (ARTS-II) // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 1061-1066.
38. Jolly S.S., Yusuf S., Cairns J. et al., for the RIVAL Trial Group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 1409-1420.
39. Pristipino C., Trani C., Nazzaro M.S. et al., Prospective REgistry of Vascular Access in Interventions in Lazio Region Study Group. Major improvement of percutaneous cardiovascular procedure outcomes with radial artery catheterisation: results from the PREVAIL study // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 476-482.
40. Brueck M., Bandorski D., Kramer W. et al. A randomized comparison of transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and angioplasty // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2009. – Vol. 2. – P. 1047-1054.
41. Lo T.S., Nolan J., Fountzopoulos E. et al. Radial artery anomaly and its influence on 67. transradial coronary procedural outcome // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 410-415.
42. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H. et al., for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 213-224.
43. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al., FAME Study Investigators. Fractional flow 70. reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2010. – Vol. 56. – P. 177-184.
44. Fearon W.F., Bornschein B., Tonino P.A. et al., Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) Study Investigators. Economic evaluation of fractional flow reserve guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 2545-2550.
45. Zhang F., Dong L., Ge J. Simple versus complex stenting strategy for coronary artery bifurcation lesions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 1676-1681.
46. Niemela M., Kervinen K., Erglis A. et al., Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: The Nordic-Baltic Bifurcation Study III // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 79-86.

47. Perera D., Stables R., Thomas M. et al., BCIS-1 Investigators. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304. – P. 867-874.
48. Sjauw K.D., Konorza T., Erbel R. et al. Supported high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device: The Europella registry // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2009. – Vol. 54. – P. 2430-2434.
49. Birks E.J. Left ventricular assist devices // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 63-71.
50. James M.T., Ghali W.A., Knudtson M.L. et al., for the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 409-416.
51. Vuurmans T., Byrne J., Fretz E.R. et al. Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries) // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 1538-1545.
52. Roe M.T., Messenger J.C., Weintraub W.S. et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2010. – Vol. 56. – P. 254-263.
53. Marso S.P., Amin A.P., House J.A. et al. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 2156-2164.
54. Mehta S.K., Frutkin A.D., Lindsey J.B. et al., National Cardiovascular Data Registry. Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2009. – Vol. 2. – P. 222-229.
55. Testa L., Van Gaal W.J., Biondi Zoccai G.G. et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition // *Q. J. Med.* – 2009. – Vol. 102. – P. 369-378.
56. Hall A.S., Barth J.H. Universal definition of myocardial infarction // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 247-249.
57. Rahimi K., Banning A.P., Cheng A.S. et al. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 1937-1943.
58. Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2009. – Vol. 54. – P. 2157-2163.
59. Hoole S.P., Heck P.M., Sharples L. et al. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) study: a prospective, randomized control trial // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 820-827.
60. Bouillon K., Haddy N., Delaloge S. et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2011. – Vol. 57. – P. 445-452.
61. Halle M., Gabrielsen A., Paulsson-Berne G. et al. Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – P. 1227-1236.
62. Dubois C.L., Pappas C., Belmans A. et al. Clinical outcome of coronary stenting after thoracic radiotherapy: a case-control study // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 678-682.
63. Frye R.L., August P., Brooks M.M. et al., BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2503-2515.
64. Dagenais G.R., Lu J., Faxon D.P. et al., Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 1492-500.
65. Kapur A., Hall R.J., Malik I.S. et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – P. 432-440.
66. Blackledge H.M., Squire I.B. Improving long-term outcomes following coronary artery bypass graft or percutaneous coronary revascularisation: results from a large, population-based cohort with first intervention 1995-2004 // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 304-311.
67. Romagnoli E., Burzotta F., Trani C. et al. EuroSCORE as predictor of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 43-48.
68. Serruys P.W., Onuma Y., Garg S. et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study // *EuroIntervention*. – 2009. – Vol. 5. – P. 50-56.
69. Garg S., Serruys P.W. Drug-eluting stents: a reappraisal // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 489-493.
70. Stone G.W., Rizvi A., Newman W. et al., SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1663-1674.
71. Kedhi E., Joesoef K.S., McFadden E. et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 201-209.
72. Rasmussen K., Maeng M., Kaltoft A. et al., for SORT OUT III Study Group. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1090-1099.
73. Serruys P.W., Silber S., Garg S. et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 136-146.
74. Jain A.K., Lotan C., Meredith I.T. et al., E-Five Registry Investigators. Twelve-month outcomes in patients with diabetes implanted with a zotarolimus-eluting stent: results from the E-Five Registry // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 848-853.
75. Byrne R.A., Kufner S., Tiroch K. et al., ISAR-TEST-3 Investigators. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 1489-1494.
76. Serruys P.W., Ormiston J.A., Onuma Y. et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 897-910.
77. Stone G.W., Witzentichler B., Guagliumi G. et al., on behalf of the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 2193-2204.
78. Spaulding C., Rosencher J., Varenne O. Use of drug eluting stents in ST segment elevation myocardial infarction // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 1073-1077.
79. Kaiser C., Galati S., Erne P. et al., for the BASKET-PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 2310-2319.
80. Pfisterer M., Brunner-La Rocca H.P., Rickenbacher P. et al. Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. bare-metal stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 16-24.
81. Cortese B., Micheli A., Picchi A. et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 1291-1296.

82. Unverdorben M., Vallbracht C., Cremers B. et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 2986-2994.
83. Liistro F., Fineschi M., Grotti S. et al. Long-term effectiveness and safety of sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis: results of the TRUE (Tuscany Registry of sirolimus for unselected in-stent restenosis) registry at 4 years // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – P. 613-616.
84. Harjai K.J., Shenoy C., Orshaw P. et al. Dual antiplatelet therapy for more than 12 months after percutaneous coronary intervention: insights from the Guthrie PCI Registry // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 1579-1586.
85. Park S.J., Park D.W., Kim Y.H. et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1374-1382.
86. Ho P.M., Tsai T.T., Maddox T.M. et al. Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation: Implications for transitions of care // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2010. – Vol. 3. – P. 261-266.
87. Migliorini A., Valenti R., Marcucci R. et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 2214-2221.
88. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al., GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 1097-1105.
89. Bonello L., De Labriolle A., Scheinowitz M. et al. Emergence of the concept of platelet reactivity monitoring of response to thienopyridines // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 1214-1219.
90. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 309-317.
91. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 354-362.
92. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302. – P. 849-857.
93. Pare G., Mehta S.R., Yusuf S. et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1704-1714.
94. Wallentin L., James S., Storey R.F. et al., for the PLATO Investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1320-1328.
95. Wiirtz M., Grove E.L., Kristensen S.D. et al. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 368-371.
96. Charlot M., Ahlehoff O., Norgaard M.L. et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 153. – P. 378-386.
97. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al., for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1909-1917.
98. Scheiman J.M., Devereaux P.J., Herlitz J. et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON) // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – P. 797-802.
99. Gremmel T., Steiner S., Seidinger D. et al. Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 186-189.
100. Siller-Matula J.M., Lang I., Christ G. et al. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2008. – Vol. 52. – P. 1557-1563.
101. Shroyer A.L., Grover F.L., Hattler B. et al. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1827-1837.
102. Kozora E., Kongs S., Collins J.F. et al. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 90. – P. 1134-1141.
103. Moller C.H., Perko M.J., Lund J.T. et al. No major differences in 30-day outcomes in high-risk patients randomized to off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: the best bypass surgery trial // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 498-504.
104. Moller C.H., Perko M.J., Lund J.T. et al. Three-year follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: the Best Bypass Surgery Trial // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – P. 907-913.
105. Chukwuemeka A. Think «better bypass» before thinking «off-pump»? // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 955-956.
106. Biancari F., Rimpilainen R. Meta-analysis of randomised trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 964-969.

**Переклад Я.В. Скибчика,
за редакцією проф. О.Й. Жарінова**