

# ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ИМЕЕТ ЛИ КОРОНАРНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ ПРЕВОСХОДСТВО НАД МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИЕЙ?

С. Г. Канорский\*, Н. В. Смоленская

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Кубанский государственный университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

## Аннотация

В статье проанализированы результаты наиболее обсуждаемых рандомизированных исследований чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в сравнении с медикаментозной терапией (COURAGE и FAME 2) и имитацией ЧКВ (ORBITA) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Представлена информация о продолжающемся исследовании ISCHEMIA. Сопоставляются различные точки зрения на итоги важнейших исследовательских проектов ЧКВ, обсуждаются факторы, способные исказить результаты, и возможности устранения их влияния. Освещены основные положения американских (2017 года) и европейских (2018 года) Рекомендаций по реваскуляризации миокарда с фокусом на ЧКВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, оптимальная медикаментозная терапия

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Канорский С.Г., Смоленская Н.В. Лечение стабильной ишемической болезни сердца: имеет ли коронарное стентирование превосходство над медикаментозной терапией? *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 196–208. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-196-208>

*Поступила 26.11.2018*

*Принята после доработки 28.01.2019*

*Опубликована 25.02.2019*

# TREATMENT OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE: IS CORONARY STENTING SUPERIOR OVER DRUG THERAPY?

Sergei G. Kanorskiy\*, Natal'ya V. Smolenskaya

*Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

## Abstract

The results of the most discussed randomized trials of percutaneous coronary intervention (PCI) in comparison with drug therapy (COURAGE and FAME 2) and PCI imitation (ORBITA) in patients with stable coronary heart disease are analyzed. Information on the ongoing ISCHEMIA trial is presented. Different points of view are compared concerning the results of the most

important PCI research projects. Factors that can distort the results and the possibilities of their elimination are discussed. The main provisions of the American (2017) and European (2018) Guidelines on myocardial revascularization with a focus on PCI in patients with stable coronary heart disease are described.

**Keywords:** stable ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, optimal drug therapy

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kanorskii S.G., Smolenskaya N.V. Treatment of Stable Ischemic Heart Disease: Is Coronary Stenting Superior over Drug Therapy? *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 196–208. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-196-208>

Submitted 26.11.2018

Revised 28.01.2019

Published 25.02.2019

Andreas Roland Gruntzig разработал и впервые применил в 1977 году коронарную ангиопластику при стабильной ишемической болезни сердца (СИБС) в качестве менее травматичной альтернативы коронарному шунтированию (КШ). Коронарная ангиопластика со стентированием (чрескожное коронарное вмешательство — ЧКВ) в настоящее время признается преобладающим способом лечения при острых коронарных синдромах [1, 2]. Между тем реваскуляризация коронарных артерий при СИБС должна выполняться избирательно с учетом ряда особенностей конкретных пациентов, а не просто исходя из диагноза. Подчеркивая это различие, американские эксперты в 2017 году впервые подготовили отдельные тексты Рекомендаций по реваскуляризации миокарда у пациентов с острыми коронарными синдромами [3] и с СИБС [4]. В 2018 году появилась новая информация в отношении ЧКВ при СИБС, которая способна внести изменения в сложившиеся в рутинной практике стереотипы коронарной реваскуляризации.

В статье обсуждаются современные оценки возможностей влияния ЧКВ и медикаментозной терапии на клиническую симптоматику и прогноз у больных с СИБС.

В первые годы применения ЧКВ было широко распространено мнение о том, что открытие стенозированной артерии обеспечит отдаленное прогностическое преимущество даже при СИБС. То есть у страдающих стенокардией пациентов, имеющих более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти, после ЧКВ или КШ этот риск должен снижаться за счет восстановления кровотока через заблокированную артерию и предотвращения развития инфаркта миокарда (ИМ) в будущем. В последующем возникло сомнение в отношении такой

простой взаимосвязи, поскольку становилось все более очевидно, что ИМ чаще возникает в зоне кровоснабжения других, менее стенозированных артерий. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) стала рассматриваться скорее как системное заболевание и менее как проблема локального заболевания и менее как проблема коронарного стеноза. Поэтому возросло понимание значимости положительных эффектов медикаментозной терапии, особенно статинов и аспирина.

### Результаты наиболее обсуждаемых рандомизированных исследований чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

#### *Исследование COURAGE*

Важной вехой в развитии представлений о соотношении прогностической роли ЧКВ и медикаментозного лечения СИБС является исследование COURAGE [5]. В проекте участвовали пациенты с СИБС, у которых достигалась стабилизация течения стенокардии на фоне назначенной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). В исследование включали больных со стенозом по меньшей мере одной проксимальной эпикардальной коронарной артерии на  $\geq 70\%$  и объективными признаками ишемии миокарда (существенная депрессия сегмента ST или инверсия зубца T на электрокардиограмме в покое или ишемия, индуцируемая физической нагрузкой или введением вазодилататора) либо с по меньшей мере одним коронарным стенозом на  $\geq 80\%$  и классической стенокардией без провоцирующих ишемию тестов. Критерии включения включали стабильную стенокардию IV функционального класса по классификации Канадского кардиологического общества, рефрактерную сердечную недостаточность, фракцию выброса левого желудочка менее 30%,

стеноз ствола левой коронарной артерии, реваскуляризацию в предшествующие 6 месяцев, не подходящую для ЧКВ коронарную анатомию.

Пациенты были рандомизированы для ЧКВ и ОМТ (группа ЧКВ, n=1149) или только ОМТ (группа ОМТ, n=1138). ОМТ включала антиромбоцитарную терапию: аспирин (от 81 до 325 мг в сутки) или клопидогрел 75 мг/сутки при непереносимости аспирина, комбинацию аспирина и клопидогрела после ЧКВ. Антиишемическая терапия в обеих группах включала метопролол длительного действия, амлодипин и изосорбида мононитрат в монотерапии или в комбинации. В качестве одного из средств вторичной профилактики применялись блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (лизиноприл или лозартан). Всем пациентам назначали интенсивную липидснижающую терапию симвастатином (в части случаев в комбинации с эзетимибом для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности). Для повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности предусматривались использование физических тренировок, ниацина замедленного высвобождения или фибратов. Очевидно, что современная вторичная профилактика у больных СИБС может проводиться с помощью более мощных препаратов, которые были недоступны при разработке дизайна COURAGE. Также при ЧКВ применялись непокрытые металлические стенты, тогда как в настоящее время широко применяются стенты с лекарственным покрытием.

Первичной конечной точкой являлась сумма исходов — смерть от любой причины или нефатальный ИМ. Вторичные конечные точки включали смерть, ИМ, инсульт и госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии без повышения биомаркеров некроза миокарда. Согласно гипотезе исследования, в течение 3 лет в группе ЧКВ следовало ожидать статистически значимого снижения частоты регистрации событий, включенных в первичную конечную точку, на 22%. Однако даже при медиане периода наблюдения 4,6 года суммарная частота смертельного исхода от любой причины и нефатального ИМ достоверно не различалась — 211 случаев в группе ЧКВ (19,0% больных) против 202 в группе ОМТ (18,5%) (относительный риск — ОР 1,05 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,87 до 1,27;  $p=0,62$ ). Частота ИМ в период наблюдения составляла 13,2% против 12,3% (ОР 1,13 при 95% ДИ от 0,89 до 1,43;  $p=0,33$ ), инсульта — 2,1% против 1,8% (ОР 1,56 при 95% ДИ от 0,80 до 3,04;  $p=0,19$ ) в группах ЧКВ и ОМТ соответственно.

Лишь один исход, дополнительная реваскуляризация миокарда, встречался существенно реже в группе ЧКВ — 21,1% против 32,6% в группе ОМТ (ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,51 до 0,71;  $p<0,001$ ). В группе ЧКВ 77 пациентов по сравнению с 81 больным в группе ОМТ впоследствии подвергались КШ. Реваскуляризация проводилась в случаях, когда стенокардия не поддавалась максимальной медикаментозной терапии или при наблюдении объективных признаков прогрессирования ишемии во время нагрузочного тестирования по усмотрению врача. Среднее время до последующей реваскуляризации составляло 10,0 месяцев в группе ЧКВ и 10,8 — ОМТ. Статистически значимое превосходство ЧКВ по показателю свободы от стенокардии отмечалось в течение первых трех лет, но через 5 лет он составлял 74% в группе ЧКВ и 72% — ОМТ ( $p=0,35$ ).

Уязвимые бляшки, дестабилизация которых приводит к возникновению острых коронарных синдромов, отличаются меньшим стенозированием просвета коронарных артерий, тонкой покрышкой, крупным липидным ядром, меньшим количеством гладкомышечных клеток и коллагена, но большим количеством макрофагов по сравнению со стабильными бляшками. Последние, напротив, отличаются толстой фиброзной покрышкой, небольшим липидным ядром, большим количеством гладкомышечных клеток и коллагена, меньшим количеством макрофагов, в большей степени суживают просвет коронарных артерий [6, 7]. Стабильные бляшки вызывают ишемию и симптомы стенокардии, легко обнаруживаются при коронарной ангиографии, но с меньшей вероятностью могут привести к острому коронарному синдрому. Следовательно, нестабильные коронарные поражения, которые приводят к ИМ, не обязательно сильно стенозируют артерии, а тяжелые стенозы не обязательно нестабильны. Фокусное вмешательство во время ЧКВ, даже в зоне выраженного стеноза коронарной артерии, в исследовании COURAGE не уменьшало риск смертельного исхода и ИМ, по-видимому, из-за того, что устраненные стенозы не могли вызвать острое коронарное событие. Кроме того, ОМТ оказывала системное корректирующее действие на факторы риска ишемических событий, снижала уязвимость бляшек.

Следует отметить, что у участников проекта COURAGE выявлялись выраженные стенозы не только одной (30% случаев), но также двух (39%) и трех (31%) коронарных артерий. Более того, у 31% обследованных в группе ЧКВ и 37% в группе ОМТ имелся стеноз левой передней нисходящей артерии. Интервенционные

кардиологи рассматривают такие поражения в качестве показания к реваскуляризации, что вызвало резкую критику результатов исследования с их стороны.

Сравнительно недорогие непокрытые металлические стенты, доступные при проведении исследования COURAGE, в последние годы вытесняются стентами с лекарственным покрытием, хотя доказательства прогностического преимущества последних противоречивы. В крупнейшем в истории рандомизированном исследовании NORSTENT пациентам с СИБС ( $n=2636$ ) или острыми коронарными синдромами ( $n=6377$ ) при ЧКВ имплантировали современные стенты, покрытые эверолимусом или зотаролимусом ( $n=4504$ ), или непокрытые металлические стенты ( $n=4509$ ). В среднем через 6 лет наблюдения первичная комбинированная конечная точка (смерть от любой причины и нефатальный ИМ) регистрировалась у 16,6% больных со стентами с лекарственным покрытием и у 17,1% — с голометаллическими стентами (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,88 до 1,09;  $p=0,66$ ). При этом в группе стентов с лекарственным покрытием уменьшалась частота повторной реваскуляризации (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,69 до 0,85;  $p<0,001$ ) и определенного тромбоза стента (0,8 и 1,2% соответственно;  $p=0,0498$ ). При использовании опросника Seattle Angina Questionnaire не выявлено различий физического ограничения, частоты стенокардии и качества жизни в сопоставлявшихся группах [8].

Результаты COURAGE показали, что у пациентов с СИБС можно безопасно отложить проведение ЧКВ даже в случаях обширного многососудистого поражения и индуцируемой ишемии миокарда при условии назначения и реализации ОМТ. В качестве первоначальной тактики ОМТ без рутинного ЧКВ применима у большинства пациентов с СИБС. Однако примерно треть из этих больных в будущем потребует проведения реваскуляризации для коррекции симптомов или предупреждения развития острого коронарного синдрома. Позднее метаанализ 12 исследований с участием 7182 пациентов с СИБС также показал, что ЧКВ по сравнению с ОМТ не уменьшало риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и повторной реваскуляризации, хотя обеспечивало большую ремиссию стенокардии [9].

Авторы исследования COURAGE сообщили и о результатах оценки отдаленных исходов у 1211 пациентов с СИБС (53% от первоначальной популяции), медиана продолжительности наблюдения за которыми, позволявшая отсле-

живать выживаемость, составляла 11,9 года. В общей сложности зарегистрировано 284 случая смерти (25%) в группе ЧКВ плюс ОМТ и 277 (24%) в группе только ОМТ (скорректированный ОР 1,03 при 95% ДИ от 0,83 до 1,21;  $p=0,76$ ) [10], что указывало на отсутствие различий выживаемости при двух способах лечения.

Казалось, что в итоге в кардиологическом сообществе должен был сложиться новый консенсус, согласно которому ЧКВ при СИБС не улучшает отдаленные исходы в сравнении с ОМТ, хотя ЧКВ превосходит ОМТ в способности облегчать симптомы. Но позиция многих интервенционных кардиологов заключалась в том, что пациенты с СИБС в конечном итоге нуждаются в ЧКВ, поэтому целесообразно выполнить его заранее.

### Исследование FAME 2

Инвазивная коронарная ангиография является основным методом установления наличия ИБС и ее тяжести, но ассоциируется со специфическими нежелательными явлениями (индуцированная контрастом нефропатия, аллергические реакции и другие). Кроме того, верно оценить клиническую роль многих умеренных стенозов на основе визуальной оценки или количественной коронарографии без функциональных данных весьма затруднительно. Прогресс методов диагностики функции коронарного русла привел к разработке способа определения фракционного резерва кровотока (ФРК) — отношения кровотока миокарда в области стеноза к кровотоку на неизменном участке этой артерии. Инвазивное измерение ФРК проводится во время диагностической коронарной ангиографии при невозможности выполнения или неинформативности неинвазивных тестов. При величине ФРК  $>0,80$  отказ от необоснованной реваскуляризации миокарда вполне безопасен [11], но при ФРК  $\leq 0,80$  коронарный стеноз признается функционально значимым, а реваскуляризация целесообразной.

Авторы исследования FAME 2 предположили, что у пациентов с СИБС определение ФРК позволит избежать ненужных процедур ЧКВ и значительно улучшит исходы при ее выполнении в дополнение к ОМТ у отобранных больных. Больных с по меньшей мере одним функционально значимым стенозом (ФРК  $\leq 0,80$ ) после рандомизации подвергали ФРК-ориентированному ЧКВ плюс ОМТ (группа ЧКВ,  $n=447$ ) или только ОМТ (группа ОМТ,  $n=441$ ). Пациенты, у которых все стенозы имели ФРК  $>0,80$ , регистрировались и формировали группу наблюдения ( $n=332$ ) на фоне приема ОМТ. В исследова-

ние планировали включить 1632 больных, но их набор был прекращен досрочно после включения 1220 человек (средний период наблюдения составлял 7 месяцев) из-за значительного превосходства в отношении частоты событий, составлявших первичную конечную точку (смерть, ИМ или экстренная реваскуляризация), в группе ЧКВ по сравнению с группой ОМТ — 4,3% против 12,7% (ОР 0,32 при 95% ДИ от 0,19 до 0,53;  $p < 0,001$ ). Данное различие было обусловлено более низкой частотой экстренной реваскуляризации в группе ЧКВ, чем в группе ОМТ, — 1,6% против 11,1% (ОР 0,13 при 95% ДИ от 0,06 до 0,30;  $p < 0,001$ ) при сходной частоте смертельных исходов и ИМ в сравнивавшихся группах. В группе наблюдения частота регистрации событий первичной конечной точки составляла всего 3,0%, подтверждая целесообразность отказа от ЧКВ при ФРК всех коронарных стенозов  $> 0,80$  [12]. У пациентов данной группы, не включенных в рандомизированную часть исследования, наблюдалось снижение среднего функционального класса стенокардии на 77% через 30 дней. Данный эффект удивителен, поскольку в этот период антиангинальная терапия не изменялась, ЧКВ не выполнялось — пациенты не получали дополнительно ничего, кроме уверенности в благоприятном результате обследования [13].

Необходимо отметить, что проведение экстренной реваскуляризации у участников FAME 2 было обусловлено только клиническими представлениями о возникновении нестабильной стенокардии, не подкрепленными в каждом случае объективным повышением уровня маркеров некроза миокарда или электрокардиографическими изменениями. Такая экстренная реваскуляризация неизбежно становится «мягкой» конечной точкой, и критики данной работы выразили разочарование в связи с тем, что исследование не позволило уточнить влияние тактики, основанной на ФРК, на риск смерти или ИМ [14]. Защитники исследования, напротив, подчеркивали важность снижения риска нестабильной стенокардии, не уделяя внимания уязвимости этой конечной точки к эффектам плацебо (улучшение течения заболевания, вызванное верой в эффективность лечения) или посебо (ухудшение течения заболевания из-за негативного психологического настроения — действие, противоположное плацебо) и простое устранения этой проблемы с помощью исследования с использованием имитации процедуры в контрольной группе.

По данным измерения ФРК у всех пациентов с СИБС, рандомизированных в FAME 2, имел-

ся гемодинамически значимый коронарный стеноз, который традиционно лечился бы с помощью ЧКВ. По существу, экспериментальной являлась группа ОМТ. Следовательно, пациенты и их врачи знали, что у половины участников работы остались «нелеченные» стенозы, а такое знание могло серьезно повлиять на их представления, приведя к гипердиагностике нестабильной стенокардии. Клиника стенокардии у пациентов, которые знают, что их коронарную артерию «исправили», значительно отличается от состояния больных, которых должным образом «не лечили». Это различие может приводить во втором случае к большему беспокойству, тревоге, способствующим усилению симптомов и более частой госпитализации в случае возникновения стенокардии. Врач, осматривающий пациента со стенокардией и известным функционально значимым стенозом, несомненно, более склонен диагностировать нестабильную стенокардию и выполнять ЧКВ, чем если известно, что стеноз был устранен [14]. В отсутствие слепого метода исследования есть все основания полагать, что на результаты FAME 2 заметно повлиял эффект посебо, который действовал как у пациентов, так и у врачей, приведя к увеличению частоты экстренной реваскуляризации в группе ОМТ.

В связи с ограниченными данными изучения ФРК при СИБС опубликованный в дальнейшем метаанализ [15] кроме трех проспективных включал четыре ретроспективных исследования ( $n=49\ 517$ ), результаты которых не совпадали и отличались высокой гетерогенностью. Однако авторы публикации пришли к заключению, что метаанализ однозначно поддерживает текущие рекомендации проводить ЧКВ при СИБС с учетом данных ФРК, подтверждающих гемодинамическую значимость стеноза.

В любом случае, принятие решения о проведении ЧКВ у больного с СИБС в современных условиях требует учета многих особенностей конкретного пациента. Американские Рекомендации по коронарной реваскуляризации у больных с СИБС [4] предлагают новые соответствующие критерии использования (appropriate use criteria — AUC). В документе представлены клинические сценарии для имитации типов пациентов с СИБС, встречающихся в повседневной практике. Эти сценарии включают информацию о клинических симптомах; уровне риска ИМ и смерти, оцениваемом с помощью неинвазивного тестирования; тяжести коронарного атеросклероза; учета сопутствующей патологии, а также результатов инвазивного определения ФРК и оценки количества баллов

по шкале SYNTAX. Клинические сценарии оцениваются по шкале от 1 до 9. Оценки от 7 до 9 указывают, что реваскуляризация считается подходящей для представленного клинического сценария, от 1 до 3 — реваскуляризация редко подходит для клинического сценария, от 4 до 6 — коронарная реваскуляризация может быть подходящей для клинического сценария. Обычно подходящими для реваскуляризации являются пациенты в клинических сценариях с выраженными симптомами, высоким риском неблагоприятного исхода, большой тяжестью коронарных поражений, получающие антиангинальную терапию. Некоторые требования данных Рекомендаций не выполняются (не могут быть выполнены) в рутинной практике, в частности в отношении проведения оценки ФРК.

#### *Исследование ORBITA*

Факт эффективности плацебо при СИБС достаточно хорошо известен. Обычно в качестве наиболее яркого примера приводится исследование проверки эффективности уже забытой операции перевязки внутренних грудных артерий при стенокардии. Авторы вмешательства исходили из представлений о том, что данная процедура приведет к частичному перенаправлению крови в коронарное русло и улучшению течения стенокардии. В середине XX века J. Mitchell и коллеги выполнили перевязку внутренних грудных артерий 50 пациентам, что привело к улучшению их состояния в 68% случаев, в том числе у 36% больных приступы стенокардии прекратились полностью [16]. Однако вскоре L. Cobb и коллеги подвергли этот многообещающий метод лечения проверке в рандомизированном двойном слепом исследовании. Пациентам выполняли надрезы, выделяли сосуды, но перевязывали их только в экспериментальной, но не в контрольной группе и в эти детали был посвящен только оперирующий хирург. Последующее наблюдение не выявило различий в частоте приступов стенокардии и переносимости физической нагрузки у больных сопоставлявшихся групп [17]. Результаты предыдущего исследования, в котором отсутствовала контрольная группа и не применялся слепой метод, оказались не состоятельными.

Хотя новые лекарственные препараты для лечения ИБС регулярно тестируются в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведение интервенционного лечения в большинстве рандомизированных исследований не было заслеплено. Это имеет важные последствия для получения достоверных научных данных и практической работы. Сегодня врачи и пациенты должны принимать решения

на основе неполной информации, больные могут подвергаться рискам, не оправдываемым клинической выгодой, а широкое использование неэффективных или малоэффективных методов лечения означает, что ресурсы здравоохранения расходуются неэффективно. Значение контролируемых имитацией исследований в решении этих проблем возросло после переоценки предполагавшейся высокой результативности симпатической денервации почек у больных с резистентной артериальной гипертензией в исследовании SYMPLICITY HTN-3 [18].

Учитывая ежегодное проведение около 500 000 процедур ЧКВ только в США [19], необходимо ответить на вопрос об истинном их влиянии у пациентов с СИБС. ORBITA — первое рандомизированное контролируемое исследование ЧКВ с использованием процедуры имитации в контрольной группе у больных СИБС, призванное предоставить такой ответ.

Уменьшение симптомов является основной целью ЧКВ при стабильной стенокардии и обычно наблюдается клинически. При этом отсутствуют доказательства из заслепленных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, которые подтверждали бы такой эффект. Исследование ORBITA, в котором ЧКВ сравнивалось с процедурой плацебо (имитацией ЧКВ) в отношении устранения стенокардии, проводилось в 5 исследовательских центрах Великобритании. В работу включали больных с тяжелыми ( $\geq 70\%$ ) однососудистыми коронарными стенозами. После регистрации пациентам оптимизировали медикаментозное лечение в течение 6 недель, в конце которого проводилось первое комплексное обследование (тесты с физической нагрузкой на тредмиле по Duke, анкетирование симптомов с применением опросников Seattle Angina Questionnaire, EQ-5D-5L, Heart QoL и стресс-эхокардиография с добутамином). Затем больных рандомизировали в отношении 1:1 для проведения ЧКВ или ее имитации. Через 6 недель выполнялось повторное комплексное обследование для окончательной оценки результатов лечения. Первичной конечной точкой являлась разница в увеличении времени выполнения физической нагрузки между группами (применялись стандартные критерии ее прекращения — симптомы стенокардии, ишемическая депрессия сегмента ST, чрезмерное повышение артериального давления, развитие аритмий сердца).

В проекте ORBITA зарегистрировано 230 пациентов с ишемическими симптомами. После фазы оптимизации лекарственной терапии с помощью автоматизированной онлайн-системы двойным

слепым способом были рандомизированы 200 больных: 105 для проведения ЧКВ и 95 — ее имитации. Средняя степень коронарного стеноза составляла 84,4%, ФРК — 0,69, моментальный резерв кровотока — 0,76. В результате лечения продолжительность нагрузки увеличивалась на 28,4 с в группе ЧКВ и на 11,8 с в группе имитации ЧКВ. В итоге не получено существенных различий по первичной конечной точке увеличения времени выполнения физической нагрузки между группами (ЧКВ минус плацебо 16,6 с при 95% ДИ от 8,9 до 42,0;  $p=0,200$ ). При нагрузочных тестах не отмечалось и других различий, включая средние показатели времени до депрессии сегмента ST на 1 мм и пикового потребления кислорода; средний функциональный класс стенокардии также оказался сопоставимым [20].

По мнению авторов исследования, у пациентов с тяжелым стенозом одной коронарной артерии, получающих адекватное медикаментозное лечение стенокардии, ЧКВ не увеличивает продолжительность физической нагрузки больше, чем действие плацебо (имитации процедуры). Это произошло несмотря на «легкую задачу» для доказательства эффективности ЧКВ — превзойти плацебо по первичной конечной точке на 30 с, что меньше результативности, наблюдавшейся в исследованиях антиангинальных препаратов. Поэтому эффективность инвазивных процедур следует оценивать в плацебо-контролируемых исследованиях, что уже давно является стандартом для установления результативности фармакотерапии.

На первый взгляд, результаты исследования ORBITA представляются невероятными, так как стентирование коронарной артерии со стенозом в среднем 84% должно приносить немедленную клиническую и физиологическую пользу. Но между группами ЧКВ и ее имитации не наблюдалось существенных различий толерантности к физической нагрузке и клинической симптоматики, хотя индекс сократимости миокарда при стресс-эхокардиографии с добутамином в группе ЧКВ улучшался в значительно большей степени, подтверждая успешность процедуры реваскуляризации. Между тем после завершения проекта FAME 2, остановленного досрочно из-за несомненного превосходства тактики ФРК-ориентированной ЧКВ в сравнении с ОМТ, его критики подчеркнули возможность смещения суммы событий первичной конечной точки за счет субъективно оценивавшегося ее компонента — незапланированной реваскуляризации. Они высказались в пользу необходимости проведения исследования у пациентов с СИБС, исключаящего эффект плацебо/носебо, как это было сде-

лано 60 лет назад в отношении операции перевязки внутренних грудных артерий [21].

Критики исследования ORBITA указывали на необоснованность идеи замены ЧКВ ее имитацией; неудачный выбор первичной конечной точки; небольшое количество рандомизированных больных (всего 200 человек); включение в работу пациентов с низким риском ИМ и смерти, которых «и так обычно не стентировать»; короткую продолжительность наблюдения для оценки потенциальной выгоды ЧКВ (лишь 6 недель), хотя последнее фактически благоприятствовало группе ЧКВ из-за вероятности ухудшения проходимости стента со временем. Главные исследователи ORBITA R. Al-Lamee и D. Francis опубликовали ответы на эти наиболее часто задаваемые вопросы [22, 23]. Авторы сообщили, что дизайн работы с имитацией ЧКВ позволял избежать смещения при выборе способа лечения, а также частого перехода из группы в группу. Они напомнили, что большинство событий в исследовании FAME 2 «произошло вскоре после того, как врач объяснил больному, что выявлен гемодинамически значимый стеноз, который не был стентирован» [24]. Первичная конечная точка (продолжительность физической нагрузки на тредмиле) взята из рекомендаций Food and Drug Administration и European Medicines Agency для оценки антиангинальных препаратов. Размер выборки 200 пациентов был рассчитан для обнаружения увеличения времени выполнения физической нагрузки на 30 с по сравнению с плацебо. «Единственной причиной для проведения более крупного исследования могла быть убежденность в том, что выявление меньшего эффекта, не достигающего 30 с, являлось бы клинически значимым» — указали авторы. Доказательства ишемии не были критерием включения, «поскольку большинство ЧКВ во всем мире проводится на основании симптомов ишемии и ангиографически подтвержденной ИБС, причем приблизительно 90% ЧКВ выполняется без инвазивного измерения ФРК. Тем не менее у 94% пациентов в ORBITA имелись признаки ишемии. Исследование было разработано специально для больных с однососудистым коронарным стенозом». Поскольку широко распространено мнение о том, что ЧКВ выгодно, было неэтично оставлять пациентов в неведении относительно их распределения в определенную группу в течение более 6 недель, тем более что у них имелись выраженные коронарные стенозы.

Авторы также поделились информацией о том, что в процессе одобрения исследования ORBITA Национальным комитетом по этике им были заданы три вопроса:

1. Возможно ли, что мы можем имплантировать ненужные стенты?
2. Существует ли риск выполнения процедуры ЧКВ?
3. Существуют ли отдаленные осложнения после ЧКВ?

Когда прозвучал утвердительный ответ инициаторов ORBITA на каждый из этих вопросов, им был задан заключительный четвертый вопрос о том, почему это исследование не было выполнено раньше, на который исследователи не ответили.

ORBITA — всего лишь небольшое, хотя и тщательно организованное исследование, но оно может иметь значительное влияние, поскольку ставит под сомнение одну из твердых позиций современной клинической кардиологии, предполагая, что ЧКВ при СИБС не оказывает существенного дополнительного эффекта в сравнении с имитацией процедуры. Оно способно заставить сообщество кардиологов рассмотреть и обсудить возможность того, что на протяжении своей 40-летней истории ЧКВ многие преимущества этой процедуры у больных с СИБС являлись результатом эффекта плацебо как у пациентов, так и у их кардиологов. Немецкий философ А. Schopenhauer сказал, что процесс принятия «истины всегда проходит три стадии: сначала над ней смеются, затем ей жестко возражают и только потом истину принимают как очевидную».

Несмотря на ангиографическую тяжесть однососудистых поражений коронарных артерий при СИБС, такие пациенты имеют сравнительно низкий риск ИМ и смерти (исключая проксимальный стеноз левой коронарной артерии). Их следует «снимать с операционного стола» и первоначально оценивать возможности ОМТ. Но на практике, когда пациент сообщает о боли в груди и принимается решение оценить коронарную ангиограмму, выявление выраженного стеноза обычно приводит к выполнению ЧКВ. Большинство пациентов также желают, чтобы такое поражение было реваскуляризировано. У подходящих для ЧКВ пациентов процедура оказывает как «истинное» антиангинальное действие, так и эффект плацебо. Врач должен использовать в клинической практике силу веры в выздоровление, но не должен позволять ей искажать результаты научных исследований.

Существует и другая категория пациентов с СИБС — больные старческого возраста, которые, напротив, склонны отказываться от реваскуляризации миокарда или получают такой отказ

из-за полиморбидности и «хрупкости». В таких случаях толерантность к физической нагрузке и качество жизни могут существенно улучшаться при осторожном повышении интенсивности антиангинальной терапии. От лечащего врача потребуется тщательный контроль переносимости новой схемы лечения на этапе титрования доз препаратов. В нашем исследовании у 107 больных пожилого и старческого возраста с СИБС стенокардия и/или безболевого ишемия миокарда сохранялась на фоне приема бисопролола в дозе 1,25–2,5 мг 1 раз в сутки (доза 5 мг/сутки вызывала побочные эффекты — атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия и другие). Добавление к бета-адреноблокатору ивабрадина (2,5–7,5 мг 2 раза в сутки) не устраняло стенокардию, в связи с чем после рандомизации применялся третий антиангинальный препарат: триметазидин (35 мг 2 раза в сутки, n=54) или ранолазин (500 мг 2 раза в сутки, n=53). Комплексное обследование в динамике через 6 месяцев показало существенное улучшение результатов теста с физической нагрузкой на тредмиле, эхокардиографических показателей систолической и диастолической функций левого желудочка, структурного и функционального состояния артерий, качества жизни больных в обеих группах. Применение триметазида сопровождалось большим, в сравнении с ранолазином, сокращением продолжительности безболевого депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы [25].

#### *Исследование ISCHEMIA*

Ожидалось, что окончательный ответ на вопрос о прогностическом влиянии первоначальной коронарной реваскуляризации (ЧКВ или КШ) в дополнение к ОМТ по сравнению с первоначальной консервативной стратегией с последующей реваскуляризацией при неэффективности ОМТ у больных с СИБС и подтвержденной при нагрузочных тестах ишемией миокарда должно дать исследование ISCHEMIA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01471522). В нем предполагалось устранить возможность преувеличения эффективности реваскуляризации, но не с помощью плацебо-контроля, а выбрав «жесткую» первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ), устойчивую к предвзятости. Важная цель исследования заключалась в том, чтобы преодолеть ограничения предыдущих подобных исследований. В начале 2018 года после завершения набора в проекте ISCHEMIA было рандомизировано 5179 пациентов, представление результатов работы запланировано на 2020 год. К сожалению для многих, 17 января

2018 года была внесена поправка на веб-сайт клинических исследований ClinicalTrials.gov, которая указывала, что первичная конечная точка ISCHEMIA изменена на сумму событий — сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, реанимация при остановке сердца или госпитализация из-за нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности [26]. Наибольшим ущербом для заявленной цели исследования является включение в первичную конечную точку госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности.

Затраты на проведение современных клинических исследований с очень большим количеством участников и длительным сроком наблюдения оказываются непомерно высокими. Для ускорения накопления необходимого количества регистрируемых осложнений у организаторов исследования возникает соблазн включить в первичную конечную точку более распространенные события, такие как госпитализация, а применительно к лечению СИБС — повторная реваскуляризация, тяжесть стенокардии, частота которых в значительной степени зависят от восприятия как пациента, так и врача.

Таким образом, при планировании и проведении рандомизированных исследований ЧКВ у больных с СИБС необходимо исключить влияние факторов, искажающих результаты. Симптомы важны, но не заслепленная их оценка при изучении процедуры ЧКВ вредна в не меньшей или даже большей степени, чем при исследовании лекарственных препаратов (эффект плацебо у первых выше). Без полного заслепления пациентов, исследователей и комитета экспертов, оценивающего конечные точки, зависящие от восприятия врача или больного, последние не должны включаться в композитную конечную точку. Использование плацебо-контроля при исследовании ЧКВ у больных с СИБС является этичным (данные о прогностическом превосходстве ЧКВ в сравнении с ОМТ отсутствуют) и достижимым, как показано в проекте ORBITA, а длительное наблюдение позволит оценить более широкий диапазон клинических исходов и окончательно определить роль ЧКВ в лечении СИБС.

### **Новые европейские Рекомендации по реваскуляризации миокарда (2018 год)**

В тексте Рекомендаций по реваскуляризации миокарда, подготовленных экспертами Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии [27], обращают на себя внимание следующие положения, относящиеся к больным с СИБС.

- До реваскуляризации пациенты с СИБС должны получать медикаментозную терапию согласно Рекомендациям, ввиду ее доказанной пользы по снижению симптоматики и улучшению прогноза. Реваскуляризация, ЧКВ или КШ, может быть показана при наличии снижающих кровотоки коронарных стенозов в целях уменьшения ишемии миокарда и ее неблагоприятных клинических проявлений. Показания к реваскуляризации у пациентов с СИБС — сохранение симптомов, несмотря на лечение, или улучшение прогноза. Следовательно, реваскуляризация и лекарственная терапия рассматриваются как взаимодополняющие, а не как конкурирующие стратегии лечения.
- Стенокардия связана со снижением качества жизни, уменьшением физической выносливости, психологической депрессией и частыми обращениями к врачу. Реваскуляризация методом ЧКВ или КШ более эффективно купирует стенокардию, снижает количество антиангинальных препаратов, улучшает качество жизни и переносимость нагрузок, если сравнивать ее с только медикаментозной терапией.
- Ишемия, в частности возникающая при низкой нагрузке, имеет прогностическую значимость у больных СИБС. Реваскуляризация уменьшает ишемию более эффективно, чем только препараты. Выраженность, расположение и тяжесть обструкции артерии по данным инвазивной коронарной ангиографии или компьютерной томографии коронарных артерий являются важными прогностическими факторами в дополнение к оценке ишемии и функции левого желудочка.

В новых европейских Рекомендациях представлены показания к реваскуляризации у пациентов со стабильной стенокардией или безболевой ишемией миокарда.

Реваскуляризация миокарда с целью улучшения прогноза показана при:

- стенозе ствола левой коронарной артерии >50% (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
- проксимальном стенозе передней нисходящей ветви левой коронарной артерии >50% (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
- двух- или трехсосудистом поражении со стенозом >50% и нарушенной функцией левого желудочка (фракция выброса  $\leq 35\%$ ) (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);

- большой площади ишемии (>10% левого желудочка), выявляемой при функциональном тестировании или ФРК<0,75 (класс рекомендаций I, уровень доказательности B);
- единственной оставшейся у пациента коронарной артерии со стенозом >50% (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

Реваскуляризация миокарда с целью уменьшения симптомов показана при:

- гемодинамически значимом коронарном стенозе с ограничивающей стенокардией или эквивалентами стенокардии и недостаточным ответом на оптимизированную медикаментозную терапию (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

В новых Рекомендациях подчеркивается, что для принятия решения о проведении коронарной реваскуляризации с целью улучшения прогноза необходимы наличие документированной ишемии или гемодинамически значимого поражения, определяемого как ФРК $\leq$ 0,80 или моментальный резерв кровотока  $\leq$ 0,89 или стеноз на >90% в крупной коронарной артерии, учет прогностической значимости поражения (ФРК<0,75). Принимая решение о проведении коронарной реваскуляризации для уменьшения симптомов, предлагается принять во внимание приверженность пациента лечению и его желания в отношении интенсивности антиангинальной терапии.

Можно констатировать, что результаты современных рандомизированных клинических исследований отчасти противоречат Рекомендациям. Подтверждение этих результатов в будущем способно привести к пересмотру действующих стандартов терапии.

### Заключение

Врачи и пациенты уверены, что ЧКВ обеспечивает симптоматическое облегчение при СИБС, продолжают предполагать, что ЧКВ снижает риск ИМ и смерти. Если вспомнить, что уровень смертности больных СИБС составляет около 2% в год, то, учитывая полученные до сих пор данные, нереально ожидать снижения относительного рис-

ка смерти >10% при проведении ЧКВ. Адекватно проведенное рандомизированное исследование для оценки влияния лечения на смертность потребует участия в нем более 150 000 пациентов с СИБС. Речь не идет о неэффективности ЧКВ, причина в том, что современная медикаментозная терапия СИБС успешно предотвращает большинство неблагоприятных исходов. Остается надежда на снижение риска ИМ у пациентов с СИБС, подвергавшихся ЧКВ, и соответствующие доказательства могут быть получены в продолжающемся проекте ISCHEMIA.

Недавно достаточно неожиданно подвергся сомнению ответ на, казалось, самый простой вопрос. В двойном слепом исследовании ORBITA влияние ЧКВ на первичную конечную точку, улучшение времени выполнения нагрузки на тредмиле в сравнении с плацебо, оказалось меньше ожидавшегося и не достигало статистической значимости. Эти данные вошли в противоречие с представлениями, сложившимися в клинической практике — устранение стенокардии после ЧКВ у >90% больных СИБС.

Критики ЧКВ поспешили интерпретировать результаты ORBITA в качестве доказательства того, что ЧКВ больше не следует регулярно проводить при стабильной стенокардии. Подобное заключение и итоги исследования ORBITA вызвали предсказуемую реакцию интервенционных кардиологов, многие годы рутинно выполнявших ЧКВ при СИБС. Однако необходимо признать, что ЧКВ не способно всегда устранять стенокардию у больных с положительным тестом на ишемию и тяжелым эпикардиальным стенозом. Различие между успешным ЧКВ и разрешением ишемии по сравнению с имитацией процедуры, без влияния на ишемию, гораздо меньше, чем предполагалось. После устранения анатомического стеноза не исчезают другие механизмы ишемии (эндотелиальная дисфункция и другие). Зрелое понимание того, как проводить дальнейшую работу, заключается в прекращении отрицания необходимости двойных слепых исследований интервенционных вмешательств при СИБС под контролем плацебо, что давно является правилом при оценке эффективности антиангинальных препаратов.

### Список литературы

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Man-

- agement of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37(3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
3. Patel M.R., Calhoun J.H., Dehmer G.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(5): 570–591. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.034
  4. Patel M.R., Calhoun J.H., Dehmer G.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(17): 2212–2241. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.001
  5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(15): 1503–1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829
  6. Andrews J.P.M., Fayad Z.A., Dweck M.R. New methods to image unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2018; 272: 118–128. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.021
  7. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ. Res.* 2014; 114(12): 1852–1866. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
  8. Bønaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R. et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(13): 1242–1252. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991
  9. Pursnani S., Korley F., Gopaul R. et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5(4): 476–490. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954
  10. Sedlis S.P., Hartigan P.M., Teo K.K. et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(20): 1937–1946. DOI: 10.1056/NEJMoa1505532
  11. Toth G., De Bruyne B., Casselman F. et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2013; 128(13): 1405–1411. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002740
  12. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(11): 991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
  13. Rajkumar C.A., Nijjer S.S., Cole G.D. et al. Moving the goalposts into unblinded territory: the larger lessons of DEFER and FAME 2 and their implications for shifting end points in ISCHEMIA. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2018; 11(3): e004665. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665
  14. Boden W.E. Which is more enduring — FAME or COURAGE? *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(11): 1059–1061. DOI: 10.1056/NEJMMe1208620
  15. Zhang D., Lv S., Song X. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart.* 2015; 101(6): 455–462. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306578
  16. Kitchell J.R., Glover R.P., Kyle R.H. Bilateral internal mammary artery ligation for angina pectoris; preliminary clinical considerations. *Am. J. Cardiol.* 1958; 1(1): 46–50.
  17. Cobb L.A., Thomas G.I., Dillard D.H. et al. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic. *N. Engl. J. Med.* 1959; 260(22): 1115–1118.
  18. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(15): 1393–1401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
  19. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137(12): e67–e492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
  20. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10115): 31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9
  21. King S.B. 3rd, Dickert N.W., Miller F.G. Learning from FAME: the need for sham controls in trials of stable coronary disease. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014; 7(3): 342–344. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.02.001
  22. Al-Lamee R., Francis D.P. Swimming against the tide: insights from the ORBITA trial. *EuroIntervention.* 2017; 13(12): e1373–e1375. DOI: 10.4244/EIJV13I12A217
  23. Francis D.P., Al-Lamee R. Percutaneous coronary intervention for stable angina in ORBITA — Authors' reply. *Lancet.* 2018; 392(10141): 28–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31190-5
  24. De Bruyne B., Fearon W.F., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(13): 1208–1217. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758

25. Канорский С.Г., Смоленская Н.В. Трехкомпонентные комбинации антиангинальных препаратов в лечении больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения. *Терапевтический архив*. 2016; 88(12): 33–40. DOI: 10.17116/terarkh2016881233-40
26. Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M. et al. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am. Heart J.* 2018; 201: 124–135. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.04.011
27. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2018. Aug 25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394 [Epub ahead of print]

## References

- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37(3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Patel M.R., Calhoun J.H., Dehmer G.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(5): 570–591. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.034
- Patel M.R., Calhoun J.H., Dehmer G.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(17): 2212–2241. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.001
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(15): 1503–1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829
- Andrews J.P.M., Fayad Z.A., Dweck M.R. New methods to image unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2018; 272: 118–128. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.021
- Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ. Res.* 2014; 114(12): 1852–1866. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
- Bønaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R. et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(13): 1242–1252. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991
- Purnsani S., Korley F., Gopaul R. et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5(4): 476–490. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954
- Sedlis S.P., Hartigan P.M., Teo K.K. et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(20): 1937–1946. DOI: 10.1056/NEJMoa1505532
- Toth G., De Bruyne B., Casselman F. et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2013; 128(13): 1405–1411. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002740
- De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(11): 991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
- Rajkumar C.A., Nijjer S.S., Cole G.D. et al. Moving the goalposts into unblinded territory: the larger lessons of DEFER and FAME 2 and their implications for shifting end points in ISCHEMIA. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2018; 11(3): e004665. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665
- Boden W.E. Which is more enduring — FAME or COURAGE? *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(11): 1059–1061. DOI: 10.1056/NEJMe1208620
- Zhang D., Lv S., Song X. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart*. 2015; 101(6): 455–462. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306578
- Kitchell J.R., Glover R.P., Kyle R.H. Bilateral internal mammary artery ligation for angina pectoris; preliminary clinical considerations. *Am. J. Cardiol.* 1958; 1(1): 46–50.

17. Cobb L.A., Thomas G.I., Dillard D.H. et al. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic. *N. Engl. J. Med.* 1959; 260(22): 1115–1118.
18. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(15): 1393–1401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
19. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137(12): e67–e492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
20. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10115): 31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9
21. King S.B. 3rd, Dickert N.W., Miller F.G. Learning from FAME: the need for sham controls in trials of stable coronary disease. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014; 7(3): 342–344. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.02.001
22. Al-Lamee R., Francis D.P. Swimming against the tide: insights from the ORBITA trial. *EuroIntervention.* 2017; 13(12): e1373–e1375. DOI: 10.4244/EIJV13I12A217
23. Francis D.P., Al-Lamee R. Percutaneous coronary intervention for stable angina in ORBITA — Authors' reply. *Lancet.* 2018; 392(10141): 28–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31190-5
24. De Bruyne B., Fearon W.F., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(13): 1208–1217. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758
25. Kanorskiĭ S.G., Smolenskaya N.V. Triple anti-anginal combinations in the treatment of elderly and senile patients with stable angina. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016; 88(12): 33–40. DOI: 10.17116/terarkh2016881233-40
26. Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M. et al. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am. Heart. J.* 2018; 201: 124–135. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.04.011
27. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart. J.* 2018. Aug 25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394 [Epub ahead of print]

## Контактная информация / Corresponding author

**Канорский Сергей Григорьевич;** тел.: +7 (918) 355-82-81; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

e-mail: [kanorskysg@mail.ru](mailto:kanorskysg@mail.ru)

**Sergey G. Kanorskii;** tel.: +7 (918) 355-82-81; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

e-mail: [kanorskysg@mail.ru](mailto:kanorskysg@mail.ru)