

Лечение и ведение пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда

В.П. Лупанов

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

В настоящем обзоре рассматриваются вопросы ведения и лечения больных ИБС после чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования. Рассмотрены основные группы лекарственных средств (антиагреганты, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ). Указываются сроки проведения функциональных методов исследования в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, реваскуляризация миокарда.

The treatment and management of patients with coronary heart disease after myocardial revascularization

V.P. Lupanov

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

This review present management and treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. Describes the main groups of drugs (antiplatelet agents, statins, beta-blockers, ACE inhibitors). Indicate the dates of the functional methods of research in the outpatient setting.

Keywords: ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass surgery, revascularization.

Реваскуляризацию миокарда проводят по строгим показаниям с помощью баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий либо посредством коронарного шунтирования (КШ). При выборе метода лечения необходимо учитывать эффективность медикаментозной терапии, результаты нагрузочных проб, риск вмешательства, предпочтение больного.

Показания к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или чрескожной транслюминальной ангиопластике при стабильной стенокардии следующие: 1) неэффективность максимально возможной медикаментозной терапии; 2) ангиографически верифицированный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; 3) гемодинамически значимые изолированные стенозы одной-двух коронарных артерий в проксимальном и среднем сегментах.

В исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) за период наблюдения в среднем 4,6 года 2287 больных ишемической болезнью

сердца (ИБС) риск достижения первичной конечной точки (смерть от любой причины или нефатальный ИМ) достоверно не различался между двумя группами: 1-я – комбинация ЧКВ и оптимальное медикаментозное лечение (ОМТ) – 1149 человек; 2-я – проведение только ОМТ – 1138 человек – у пациентов со стабильной ИБС или ишемией и поражениями коронарных артерий, подходящими для ЧКВ [1, 2]. Кумулятивная частота первичных событий за 4,6 года составила 19,0% в группе ЧКВ и 18,5% в медикаментозной группе ($p=0,62$).

ЧКВ имеет преимущества перед оптимальным медикаментозным лечением лишь у отдельных категорий пациентов – с высоким риском ишемических осложнений, например у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Операция КШ высокоэффективна в плане уменьшения симптомов стенокардии и позволяет снизить риск смерти у определенных групп больных (со стенозами основного ствола левой коронарной артерии, с трехсосудистым поражением, особенно при нарушенной функции левого желудочка).

Операцию КШ рекомендуется проводить в специализированных стационарах, где летальность при плановых вмешательствах при неотягощенном анамнезе составляет около 1%, количество периоперационных ИМ не превышает 1–4%, а частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде – менее 4%.

У пациентов с окклюзиями и множественными осложненными поражениями коронарных артерий, а также при снижении систолической функции левого желудочка (фракция выброса <45%) отдаленные результаты хирургического лечения (КШ) лучше, чем после ЧКВ. Восстановление в результате КШ кровоснабжения в зоне левой коронарной артерии улучшает выживаемость больных, в то время как восстановление кровотока в зоне правой и огибающей коронарных артерий главным образом устраняет симптомы заболевания [3].

Ведение больных после реваскуляризации миокарда

Стратегии наблюдения должны основываться на оценке симптомов у пациентов, их функционального статуса и на вторичной профилактике, а не только на выявлении рестеноза или окклюзии шунта [4, 5]. Мероприятия по вторичной профилактике начинают в раннем послеоперационном периоде, когда мотивированность пациентов к выполнению врачебных предписаний особенно высока.

Вторичная профилактика включает диету, рациональный двигательный режим с дозированными физическими нагрузками, устранение модифицируемых факторов риска и отказ от вредных привычек, медикаментозное лечение [6, 7].

На амбулаторном этапе наблюдения следует оценивать функциональный и социальный статус больного, появление новых симптомов, правильность выполнения врачебных предписаний. Степень ишемии миокарда оценивают по функциональным пробам. При необходимости морфологической оценки проходимости стентированных коронарных артерий или шунтов больных направляют на контрастную рентгенкомпьютерную ангиографию – с обязательным исследованием как оперированных, так и нативных участков коронарного русла. Метод обладает высокой диагностической точностью в исследовании оперированных сегментов коронарных артерий, однако его возможности ограничены при выраженном кальцинозе атеросклеротических бляшек.

Лицам, перенесшим стентирование ствола левой коронарной артерии, для оценки результата можно рекомендовать плановое коронарографическое исследование через 3–12 месяцев после вмешательства. В остальных случаях рутинное проведение коронароангиографии не показано.

Рекомендации по ведению группы больных ИБС после ЧКВ и КШ приводятся в табл. 1.

Медикаментозное лечение больных после реваскуляризации миокарда

Успешное проведение ЧКВ не устраняет причину ИБС – атеросклероз, а лишь уменьшает влияние гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки.

Больным после ЧКВ необходимо назначение двойной антиагрегантной (антитромбоцитарной) терапии в адекватных дозах и продолжительности.

Антиагреганты (антитромбоцитарные препараты)

Механизм действия *ацетилсалициловой кислоты* (аспирина) связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы-1 тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбоксана А₂ – одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации.

В последние годы аспирин при длительном применении назначают в низких дозах (75–100 мг/сут.), так как установлено, что увеличение дозы не приводит к повышению эффективности лечения, но сопровождается повышением риска побочных эффектов.

Клопидогрель является пролекарством, его активный метаболит осуществляет воздействие на тромбоциты в печени, необратимо связываясь с рецепторами P2Y₁₂ тромбоцитов к аденозиндифосфату, что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов.

Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) – ацетилсалициловая кислота (АСК) плюс тиенопирин (клопидогрель) – является стандартом лечения для пациентов со стабильной ИБС, подвергаемых плановым ЧКВ [8]. АСК продолжает играть важную роль в снижении осложнений, связанных с проведением ЧКВ. В этих случаях препарат подавляет активацию тромбоцитов, связанную с повреждением эндотелия после интракоронарных вмешательств, и главным образом препятствует развитию раннего тромбоза стента или рестенозирования коронарных артерий.

Современные Европейские рекомендации [4, 5] советуют продолжительность ДАТ сроком от 6 до 12 месяцев у пациентов со стабильной ИБС, которым проводится реваскуляризация путем ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием (СЛП) новейшего поколения. Более короткие сроки (1–3 месяца) целесообразны у пациентов с высоким риском кровотечения, или у пациентов, проходящих безотлагательную хирургическую операцию, или у пациентов, получающих сопутствующую антикоагулянтную терапию.

В исследовании DAPT (Dual AntiPlatelet Therapy) проводили сравнение приема ДАТ – ацетилсалициловой кислоты 75–162 мг/сут. и клопидогреля 75 мг (либо прасугреля 10 мг/сут.) – после ЧКВ

Таблица 1. Наблюдение за пациентами со стабильной ИБС, прошедших реваскуляризацию миокарда (ESC, [4])

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Общие рекомендации		
Рекомендуется проводить вторичную профилактику у всех пациентов после реваскуляризации, а также запланировать их контрольный визит	I	A
Рекомендуется дать пациенту инструкцию вернуться после выписки из стационара к своей работе и к прежнему уровню полноценной деятельности. Пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случаях возникновения (в том числе рецидива) симптомов	I	C
Антитромбоцитарная терапия		
Рекомендуется ОАТ, обычно с назначения аспирина, на неопределенный период времени	I	A
ДАТ (аспирин + клопидогрель) показана в течение как минимум 1 месяца после имплантации непокрытого металлического стента	I	A
ДАТ показана в течение 6–12 месяцев после имплантации стента с лекарственным покрытием второго поколения	I	B
ДАТ можно использовать в течение более 1 года у пациентов с высоким ишемическим риском (т. е. тромбоз внутри стента, рецидив острого коронарного синдрома на фоне ДАТ, ИМ в анамнезе / диффузная ИБС) и низким риском кровотечения	IIb	
ДАТ может использоваться в течение 1–3 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечения или сопутствующей терапией антикоагулянтами		
Методы визуализации		
У симптоматических пациентов показаны стресс-методы визуализации (стресс-ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография или магнитно-резонансная сцинтиграфия вместо стресс-ЭКГ	I	C
Пациентам с ишемическими признаками низкого риска (зона <5% миокарда) по данным стресс-методов визуализации рекомендуется проводить оптимальную медикаментозную терапию		
Пациентам с ишемическими признаками высокого риска (зона >10% миокарда) по данным стресс-методов визуализации рекомендуется провести коронарную ангиографию	I	C
Позднее (спустя 6 месяцев) проведение стресс-методов визуализации после реваскуляризации миокарда может рассматриваться к проведению с целью выявления пациентов с рестенозом после стентирования или окклюзией шунта независимо от симптомов*	IIb	C
После ЧКВ у пациентов высокого риска (например, при поражении ствола левой коронарной артерии) можно рассмотреть проведение поздней контрольной ангиографии (через 3–12 месяцев) независимо от симптомов	IIb	C
Систематическая контрольная ангиография, ранняя или поздняя после ЧКВ, не рекомендуется	III	C

Примечание: ОАТ – одиночная антитромбоцитарная терапия; ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; * – раннее проведение нагрузочной пробы показано пациентам отдельных категорий, таких как представители профессий, при которых особенно критична безопасность (пилоты, водители, подводники и др.), и профессиональные спортсмены, т. е. пациентам, которые хотели бы заниматься видами деятельности, связанными с большим потреблением кислорода.

длительностью 12 и 30 месяцев. Изучали преимущества и риски продолжения ДАТ более 1 года (30 месяцев) после имплантации коронарного СЛП. Оказалось, что более длительный прием ДАТ в сравнении с монотерапией АСК значительно снижает риск тромбоза стента, крупных сердечных и мозговых сосудистых событий, но сопровождается увеличением риска кровотечений [9, 10]. Прекращение приема антиагрегантов является важным фактором развития поздних тромбозов у лиц с СЛП и приводит к увеличению риска смерти и ИМ.

Большинство больных, подвергшихся КШ, относятся к категории высокого риска, а назначение АСК позволяет снизить у них частоту тромбозов шунтов [11].

Статины

Коррекцию липидного обмена с помощью статинов (ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин) проводят у всех больных с диагнозом ИБС. Лечение (особенно при нерациональном питании больного и ожирении) проводят на фоне диетотерапии.

Статины ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу-фермент, участвующий в синтезе холестерина (ХС), главным образом в печени. Чтобы восполнить образующийся внутриклеточный дефицит ХС, гепатоцит на своей поверхности образует дополнительное число рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), что в конечном итоге ведет к снижению концентрации холестерина ЛПНП в плазме.

Помимо снижения уровня атерогенных липидов (торможения на ранней стадии скорости ключевого звена биосинтеза ХС в печени и уменьшения внутриклеточных запасов ХС), статины стабилизируют атеросклеротические бляшки, уменьшают вероятность их разрыва, улучшают эндотелиальную функцию, уменьшают вероятность спастических реакций коронарных артерий, снижают активность воспаления в сосудистой стенке, влияют на показатели, определяющие склонность к образованию тромбов (вязкость крови, агрегация тромбоцитов, концентрация фибриногена).

В настоящее время статины рекомендуется назначать всем больным очень высокого и высокого риска, в том числе после ЧКВ и КШ, невзирая на исходный уровень холестерина ЛПНП. У лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений целью терапии является достижение целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (70 мг) [12]. Если целевой уровень не может быть достигнут, необходимо уменьшение уровня ХС ЛПНП $> 50\%$.

Было показано, что для пациентов, у которых проводится ЧКВ в связи с хронической ИБС, аторвастатин в высокой дозе (80 мг) уменьшает частоту перипроцедурного ИМ как у пациентов, ранее не принимавших статины, так и у тех, кто получает длительную терапию статинами [4, 12]. В связи

с этим можно рассматривать к назначению повторную нагрузочную дозу статина перед ЧКВ.

Бета-блокаторы

В механизме благоприятного влияния бета-блокаторов, возможно, играют роль снижение потребности миокарда в кислороде, перераспределение коронарного кровотока, антиаритмическое действие.

Свойством кардиоселективности (способности избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда) обладают: бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксоллол, небиволол и др. Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные БАБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения.

Показания к применению бета-блокаторов: наличие стенокардии напряжения, в том числе при сопутствующей АГ, немая ишемия миокарда, сопутствующая сердечная недостаточность, ишемия миокарда при сопутствующих нарушениях ритма. Оптимальная ЧСС в покое при лечении бета-блокаторами должна составлять 55–60 ударов в минуту. При правильно подобранной дозе бета-блокаторов ЧСС при дозированной физической нагрузке не превышает 75% от уровня, при котором обычно возникает стенокардия.

После инвазивных вмешательств на коронарных артериях благоприятное влияние бета-блокаторов, особенно у больных, перенесших в прошлом ИМ или имеющих безболевою ишемию миокарда, не вызывает сомнений. Выбор препарата определяется его фармакокинетическими особенностями, сопутствующими заболеваниями и стоимостью.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (рамиприл, периндоприл и др.)

Препараты влияют на основные патогенетические процессы, лежащие в основе ИБС: вазоконстрикцию, структурные изменения в сосудистой стенке, ремоделирование левого желудочка, формирование тромба. Антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ объясняется снижением уровня ангиотензина II и повышением продукции оксида азота, улучшением функции эндотелия сосудов, атриовенозной периферической вазодилатацией, устраняющей гемодинамическую перегрузку сердца, снижением давления в желудочках, прямым положительным действием на коронарный кровоток [13].

Ингибиторы АПФ уменьшают общую смертность, риск развития ИМ, инсульта и сердечной недостаточности в отдельных подгруппах пациентов, в том числе у пациентов с сердечной недостаточностью, только с сосудистым заболеванием

в анамнезе или с высоким риском развития сахарного диабета. Пациентам с ИБС после АКШ рекомендуется назначать периндоприл (2,5 мг первые 1–2 недели 1 р./сут., затем 5–10 мг 1 р./сут.) или рамиприл (в первые 1–2 недели 1,25 мг 2 р./сут., затем 2,5–10 мг 1–2 р./сут.) даже при отсутствии у них признаков сердечной недостаточности.

Ведение больных после реваскуляризации миокарда

При исчезновении стенокардии после вмешательств (ЧКВ, КШ) диспансерное наблюдение и ведение таких больных должны проводиться в обычном для больных стабильной стенокардией режиме.

Проведение регулярных КАГ-исследований для решения вопроса о повторном вмешательстве без клинических показаний не рекомендуется. Лицам, перенесшим стентирование ствола левой коронарной артерии, для оценки результата можно рекомендовать плановое коронарографическое исследование через 3–12 месяцев после вмешательства. В остальных случаях рутинное проведение коронароангиографии не показано.

С течением времени после реваскуляризации у некоторых больных возобновляется стенокардия. Причинами этого может быть стенозирование как коронарных артерий, так и аутовенозных и маммарных шунтов. При неэффективности медикаментозного лечения таким больным проводят коронарографию с шунтографией и вентрикулографией и решают вопрос о повторном операционном лечении.

Заключение

Все меры вторичной профилактики ИБС необходимы и для больных после ЧКВ и КШ, а именно отказ от курения, снижение массы тела, рациональный двигательный режим с дозированными физическими нагрузками, гиполипидемическая диета, медикаментозное лечение. Важное значение имеет достижение целевого уровня АД, целевого уровня липидов, а у больных с сахарным диабетом – достижение компенсации.

Ранние риски в связи с реваскуляризацией следующие: после ЧКВ – ранний перипроцедурный ИМ, тромбоз внутри стента или поздний рестеноз (частота последнего намного уменьшилась после появления второго поколения стентов с лекарственным покрытием); а после КШ – периоперационный ИМ, инсульт, когнитивная дисфункция, инфекция хирургической раны, длительное пребывание в стационаре и потребность в реабилитации.

На амбулаторном этапе наблюдения следует оценивать функциональный и социальный статус больного, появление новых симптомов, правильность выполнения врачебных предписаний.

Степень ишемии миокарда оценивают при проведении функциональных проб [14]. Имеются данные о целесообразности проведения контрольной стресс-ЭхоКГ или сцинтиграфии миокарда для выявления рестенозов в поздние сроки (спустя 6 месяцев) после процедуры реваскуляризации [4]. Пациентам, у которых при визуализирующем стресс-тесте выявляется небольшая зона ишемизированного миокарда (менее 5%), рекомендуется продолжение оптимальной медикаментозной терапии. При выявлении обширной зоны ишемизированного миокарда (>10% объема) рекомендуется проведение КАГ для решения вопроса о повторном вмешательстве (табл. 1). При необходимости морфологической оценки проходимости стентированных коронарных артерий или шунтов больных направляют на контрастную рентгенкомпьютерную ангиографию – с обязательным исследованием как оперированных, так и нативных участков коронарного русла. Метод обладает высокой диагностической точностью в исследовании оперированных сегментов коронарных артерий, однако его возможности ограничены при выраженном кальцинозе атеросклеротических бляшек. Медикаментозное лечение после КШ и ЧКВ проводится по общим правилам для больных ИБС [3, 5, 15].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-12.
2. Aronov D.M., Lupanov V.P. Study COURAGE: discouraged or inspire the results? *Cardiovascular therapy and prevention*. 2007;7:95-104. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;7:95-104).
3. *Guide to medical treatment of cardiovascular diseases*. Ed. Acad. Chazov E.I. M., "The Practice", 2015. 320 p. Russian (Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. академика Е.И. Чазова. М., «Практика», 2015. 320 с).
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E, Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J.; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolb P., Lancellotti P., Linhart A., Niboyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S.; Document Reviewers, Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M.J., Donner-Banzhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J.R., Hamilos M., Hasdai D., Husted S., James S.K., Kervinen K., Kolb P., Kristensen S.D., Lancellotti P., Maggioni A.P., Piepoli M.F., Pries A.R., Romeo F., Rydén L., Simoons M.L., Sirnes P.A., Steg P.G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirir A., Zamorano J.L. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
5. Windecker S, Kolb P, Alfonso F, Collet J.P., Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S.J., Jüni P, Kappetein A.P., Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F.J., Richter D.J., Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
6. Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N., Bonow R.O., Brass L.M., Fonarow G.C., Grundy S.M., Hiratzka L., Jones D., Krumholz H.M., Mosca L., Pasternak R.C., Pearson T., Pfeiffer M.A., Taubert K.A.; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113(19):2363-72.
7. Lupanov V.P. Management of patients with coronary heart disease after surgery on vessels in an outpatient setting. *Consilium Medicum*. 2010;12(5):73-7. Russian (Лупанов В.П. Ведение больных ишемической болезнью сердца после оперативного вмешательства на сосудах в амбулаторных условиях. *Consilium Medicum*. 2010;12(5):73-7).
8. Lupanov V.P., Samko A.N. Prevention of thrombotic complications of percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;8:85-96. Russian (Лупанов В.П., Самко А.Н. Профилактика тромботических осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8:85-96).
9. Kereiakes D.J., Yeh R.W., Massaro J.M., Driscoll-Shempp P., Cutlip D.E., Steg P.G., Gersblich A.H., Darius H., Meredith I.T., Ormiston J., Tanguay J.F., Windecker S., Garratt K.N., Kandzari D.E., Lee D.P., Simon D.I., Iancu A.C., Trebacz J., Mauri L.; Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial; Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. *JAMA*. 2015;313(11):1113-21.
10. Liakishev A.A. Twelve or thirty months of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. Results of the DAPT study. *Cardiology*. 2015;1:57-8. Russian (Лякишев А.А. Двенадцать или тридцать месяцев двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Результаты исследования DAPT. *Кардиология*. 2015;1:57-8).
11. Mangano D.T., the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirine and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;347(17):1309-17.
12. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O., Agewall S., Alegria E., Chapman M.J., Durrington P., Erdine S., Halcox J., Hobbs R., Kjekshus J., Filardi P.P., Riccardi G., Storey R.F., Wood D.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiol-

- ogy (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
13. Preobrazhenskii D.V., Batoryaliev T.A., Peresypko M.K., Persbukov I.V., Sidorenko B.A. Anti-atherogenic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors from positions of evidence based of medicine. *Cardiology* 2006;3:57-63. Russian (Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Пересыпко М.К., Першуков И.В., Сидоренко Б.А. Антиатерогенные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Кардиология.* 2006;3:57-63).
 14. Lupanov V.P. Modern functional studies of the cardiovascular system in the diagnosis, assessment of severity and prognosis of patients with coronary heart disease. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2011;5:106-15. Russian (Лупанов В.П. Современные функциональные исследования сердечно-сосудистой системы в диагностике, оценке тяжести и прогнозе больных ишемической болезнью сердца (обзор). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;5:106-15).
 15. Lupanov V.P. New European guidelines in 2013 for the treatment of stable coronary heart disease. *RMJ.* 2014;2:98-105. Russian (Лупанов В.П. Новые Европейские рекомендации 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца. *РМЖ.* 2014;2:98-105).
-