

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИБЕРНИРОВАННЫМ МИОКАРДОМ

Патрикеев А.В.^{1,2}, Рудман В.Я.^{1,3}, Максимкин Д.А.^{1,2}, Мамбетов А.В.¹, Каллианпур В.¹, Шугушев З.Х.^{1,2}

¹ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва; ²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», 107150, г. Москва; ³КБУЗ «Краевая больница № 2» Минздрава Хабаровского края, 680000, г. Хабаровск

Для корреспонденции: Максимкин Даниил Александрович — канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной хирургии с курсом детской хирургии мед. фак.; e-mail: danmed@bk.ru

Представлен анализ результатов эндоваскулярного лечения 166 больных с постинфарктным кардиосклерозом. Доказано, что у больных с постинфарктным кардиосклерозом, имеющих жизнеспособный, но гибернированный миокард в зоне пораженной артерии, восстановление коронарного кровотока позволяет не только устранить признаки хронической ишемии, замедлить постинфарктное ремоделирование сердца, но и восстановить утраченные функции гибернированного миокарда, что в целом может благоприятно отразиться на прогнозе заболевания. Выявлена достоверная зависимость функции гибернированного миокарда от своевременности восстановления коронарного кровотока.

Ключевые слова: гибернированный миокард; жизнеспособность миокарда; постинфарктный кардиосклероз; постинфарктное ремоделирование.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (4): 25—30.

MODERN STRATEGY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH «HIBERNATING MYOCARDIUM»

Patrikeev A.V.^{1,2}, Rudman V.Ya.^{1,3}, Maksimkin D.A.^{1,2}, Mambetov A.V.¹, Kallianpur V.¹, Shugushev Z.Kh.^{1,2}

¹Russian University of People's Friendship, Moscow; ²N.A. Semashko Central Clinical Hospital No 2, Russian Railways, Moscow; ³Regional Hospital No 2, Khabarovsk, Russia

Correspondence to: Daniil A. Maksimkin – MD, PhD; e-mail: danmed@bk.ru

The paper reports results of endovascular treatment of 66 patients with post-infarction cardiosclerosis. It was shown that normalization of coronary circulation in patients with viable hibernating myocardium in the zone of the affected artery not only eliminates the signs of chronic ischemia and slows down post-infarction heart remodeling but also restores the lost functions of hibernating myocardium which has beneficial influence on prognosis of the disease. Functioning of hibernating myocardium depends on the timely restoration of coronary circulation.

Key words: hibernating myocardium; myocardium viability; post-infarction cardiosclerosis; post-infarction heart remodeling.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (4): 25—30. (in Russian)

Больные, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), несмотря на своевременно оказанную помощь, представляют группу высокого риска развития повторного инфаркта миокарда (ИМ), тяжелой сердечной недостаточности и летального исхода и нуждаются в пристальном внимании и наблюдении в послеоперационном периоде. Так, по данным Международного регистра GRACE, после перенесенного ОКС, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, около 15% пациентов умирают в течение года от тех или иных осложнений [1].

Одной из причин столь печальных последствий является сохраняющаяся ишемия в области перенесенного ИМ. Известно, что в перинфарктной зоне отмечается мозаичное чередование интактных участков миокарда, участков жизнеспособного, но гибернированного миокарда и зон склероза. Своевременное восстановление коронарного кровотока в зонах гибернированного миокарда позволяет улучшить функциональное

состояние пораженных участков, увеличить фракцию выброса, предупредить постинфарктное ремоделирование сердца. Имеются сведения о том, что гибернированный миокард может оставаться жизнеспособным на протяжении длительного времени. Показано, однако, что чем дольше существует гибернация, тем большие структурные и функциональные изменения происходят в кардиомиоците, а именно: уменьшение количества АТФ, замедление тока ионов кальция, накопление гликогена, уменьшение количества миофибрилл. В конечном счете это может приводить к гибели кардиомиоцитов и увеличению зоны фиброза [2].

Распространенность и степень выраженности гибернации миокарда не всегда коррелируют с тяжестью поражения коронарного русла вследствие развития коллатерального коронарного кровотока. Тем не менее гибернированный миокард вносит существенный вклад в постинфарктное ремоделирование сердца и развитие сердечной недостаточности, рефрактерной

к лечению [3].

Проведенные исследования и метаанализы показали, что хирургическое восстановление коронарного кровотока способно улучшить отдаленный прогноз у больных, имеющих признаки жизнеспособного миокарда в зоне поражения [4]. Эти сведения, однако, получены в исследованиях, в которых у больных выполняли аортокоронарное шунтирование, и не могут быть экстраполированы на эндоваскулярные методы лечения.

На сегодняшний день отсутствует единое мнение об эндоваскулярном лечении больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС).

Вопросы, касающиеся необходимости выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), сроков его проведения, выбора объема реваскуляризации, остаются предметом дискуссий.

Имеются единичные сведения о том, что у больных с ПИКС ЧКВ позволяет улучшить отдаленный прогноз. Так, в исследовании SWISSI-II, включавшем 201 пациента с перенесенным ИМ и сохраняющейся безболевой ишемией миокарда, выполнение эндоваскулярного вмешательства позволило улучшить 10-летнюю выживаемость по сравнению с показателем при применении консервативной терапии [5].

D. Pagano и соавт. [6] показали, что у пациентов с нарушениями локальной кинетики миокарда левого желудочка и наличием жизнеспособного миокарда эндоваскулярное вмешательство позволяет предупредить развитие сердечной недостаточности и улучшить 5-летнюю выживаемость. Тем не менее в большинстве других исследований показана эффективность эндоваскулярных методов лечения, заключающаяся лишь в устранении симптомов стенокардии [6].

В двух крупнейших исследованиях — COURAGE и BARI2D, в которых около 40% включенных пациентов имели ПИКС, не показано влияния эндоваскулярных вмешательств на основные конечные точки (смерть, частота повторного ИМ и повторных госпитализаций) [7—10].

Недостатком указанных исследований является то, что основным критерием отбора пациентов служили только ангиографические признаки поражения коронарного русла без учета наличия признаков ишемии или жизнеспособности миокарда, а также включение большого числа пациентов с низким функциональным классом (ФК) стенокардии [8].

Только лишь в исследовании GOURAGE nuclear substudy с помощью однофотонной эмиссионной томографии показано, что консервативная терапия уступает ЧКВ в отношении устранения ишемии миокарда, однако достоверного влияния на прогноз заболевания не продемонстрировано [11].

В дальнейшем попытки доказать положительное влияние ЧКВ на прогноз были предприняты в исследовании FAME [12], в котором в качестве критерия, определяющего необходимость стентирования, использовали показатель фракционного резерва коронарного кровотока (ФРК). Этот показатель рассчитывали как

отношение среднего давления дистальнее коронарного стеноза к среднему давлению в аорте; при его значении 0,8 или менее говорили о гемодинамической значимости стеноза. Показано, что вмешательство, основанное на значении показателей ФРК, имеет преимущество перед ЧКВ, выполненным на основании визуальной оценки ангиографических показателей. При равной эффективности в отношении устранения симптомов стенокардии результаты лечения в группе больных, отобранных с учетом ФРК, оказались лучше по комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ), чем у больных, отобранных только с учетом данных ангиографии (8,4% против 12,9% соответственно, $p = 0,02$), при меньшем количестве имплантированных стентов. В августе 2014 г. опубликованы результаты регистра Pan-London PCI Registry, в котором оценивались результаты 3-летнего наблюдения за 41 688 пациентами со стабильной стенокардией и ОКС без подъема сегмента ST. Оказалось, что использование показателей ФРК и внутрисосудистого ультразвука в качестве критериев выбора тактики лечения не приводит к снижению смертности [13].

Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения о целесообразности ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией и ПИКС.

В связи с изложенным целью нашего исследования явилась проверка научной гипотезы о том, что у больных с ПИКС эндоваскулярное восстановление кровотока в зоне гибернированного, но жизнеспособного миокарда способно не только улучшить качество жизни пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца, но и положительно влиять на отдаленный прогноз.

Материал и методы

В исследование отбирали больных, находившихся на лечении в Центральной клинической больнице № 2 им. Н.А.Семашко ОАО «РЖД» (Москва) и Краевой больнице № 2 Минздрава Хабаровского края (Хабаровск) с января 2012 г. по май 2014 г.

Критерии включения: стенокардия II—III ФК по классификации CCS (Canadian Cardiovascular Society); документальное подтверждение ишемии миокарда (по данным нагрузочных тестов); окклюзия или субтотальный стеноз одной или нескольких коронарных артерий по данным цифровой ангиографии; наличие сегментов нарушенной локальной сократимости миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в покое; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: ОКС; стенокардия IV ФК на момент рандомизации; технически невозможное проведение эндоваскулярного вмешательства; многососудистое поражение коронарного русла, при котором SYNTAXscore ≥ 32 ; наличие другого хронического заболевания, которое могло бы повлиять на ближайший прогноз; отказ пациента от участия в исследовании.

Критериями ангиографического успеха стентирования считали: кровоток по шкале TIMI-III, остаточный

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов				
В том числе:	98	68		
мужчин	66	67,3	49	72,1
женщин	32	32,7	19	27,9
Средний возраст, годы ($M \pm m$)	60,3 \pm 10,1		58,4 \pm 7,8	
Анамнез постинфарктного кардиосклероза, мес ($M \pm m$)	7,1 \pm 3,3		8,6 \pm 3,1	
Стенокардия напряжения II ФК	52	53,1	38	55,9
Стенокардия напряжения III ФК	46	46,9	30	44,1
Гипертоническая болезнь	74	75,5	52	76,5
Сахарный диабет 2-го типа	23	23,5	18	26,5
Хроническая сердечная недостаточность, ФК по NYHA:				
I	21	21,4	12	17,7
II	46	46,9	37	54,4
III	31	31,6	19	27,9
Курение	45	45,9	34	50

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: $p > 0,05$ для всех сравниваемых показателей.

стеноз в артерии менее 30%, отсутствие признаков диссекции типа D-F согласно классификации NHBLI.

Для оценки ближайших результатов исследования использовали следующие критерии: выживаемость, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, экстренные повторные вмешательства), регресс симптомов стенокардии на 2 ФК и более, повышение толерантности к физической нагрузке, изменение локальной кинетики миокарда.

Критериями оценки отдаленных результатов служили выживаемость, частота сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, повторные вмешательства), частота рестеноза и тромбоза стента, изменение локальной кинетики миокарда.

Предварительно в исследование было отобрано 218 пациентов, отвечающих критериям включения. Методом конвертов больные были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе ($n = 109$) реваскуляризацию миокарда проводили только на основании визуальной оценки ангиографических данных, а во 2-й группе ($n = 109$) вмешательство предполагали при наличии жизнеспособного миокарда, выявленного методом стресс-эхокардиографии с добутамином по стандартному протоколу и критериям Европейской эхокардиографической ассоциации [14]. Признаков жизнеспособного миокарда у 37 пациентов 2-й группы не обнаружено, что привело к исключению их из дальнейшего исследования. В связи с отказом от дальнейшего участия в исследовании исключены также 6 пациентов: 4 пациента

в 1-й группе и 2 пациента во 2-й группе. Еще у одного пациента во 2-й группе в период наблюдения выявлена миеломная болезнь, в результате чего он также был исключен из исследования. Таким образом, в исследовании приняли участие 166 пациентов: 98 пациентов в 1-й группе и 68 во 2-й группе.

По клинико-демографическим и ангиографическим показателям группы были сопоставимы между собой (табл. 1, 2).

У всех больных была подобрана оптимальная медикаментозная терапия ишемической болезни сердца, включающая ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут, клопидогрел (плавикс) в дозе 75 мг/сут, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины.

Оценку нарушения локальной кинетики проводили перед ЧКВ (первый осмотр), перед выпиской больного из стационара (второй осмотр) и через 12 мес после операции

(третий осмотр). Помимо этого, у 48 больных 2-й группы нам удалось изучить возможность восстановления функции жизнеспособного, но гибернированного миокарда. Для этого больных каждые 4—6 нед приглашали на дополнительные осмотры, включающие выполнение эхокардиографии в покое с анализом нарушений локальной кинетики миокарда левого желудочка.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 7.0. Для анализа сопряженности применяли критерий χ^2 Пирсона, для оценки достоверности различий между двумя группами — t -критерий, а для множественного сравнения использовали F -критерий и критерий Ньюмена—Кейлса.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика больных

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Тип поражения коронарного русла:				
одно-, двухсосудистое	80	81,6	57	83,8
трехсосудистое	18	18,4	11	16,2
Бифуркационные стенозы	15	15,3	10	14,7
Устьевые стенозы	10	10,2	7	10,3
Анатомические характеристики поражения:				
стеноз передней нисходящей артерии	52	53,1	35	51,5
стеноз огибающей артерии	35	35,7	23	33,8
стеноз правой коронарной артерии	34	34,7	26	38,2
Интервал от момента ИМ до момента ЧКВ составлял в среднем 8,3 \pm 1,6 мес				

Таблица 3. Изменение тяжести ИБС у больных на фоне лечения

ФК стенокардии	Первый осмотр				Второй осмотр				Третий осмотр			
	1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	—	—	—	—	54	57,4	39	60,9	49	52,2	37	57,8
I	—	—	—	—	37	39,3	22	34,4	35	37,2	22	34,3
II	50	53,2	34	53,1	5	5,3	3	4,7	10	10,6	5	7,8
III	44	46,8	30	46,9	—	—	—	—	—	—	—	—
Итого ...	94	100	64	100	94	100	64	100	94	100	64	100

Результаты и обсуждение

Эндоваскулярное вмешательство успешно выполнено у 95,9 и 95,6% больных 1-й и 2-й групп соответственно. У 8 больных эндоваскулярное вмешательство было невозможно выполнить технически, в связи с чем эти больные были выведены из исследования. Таким образом, в дальнейшем исследовании принимали участие 158 больных: 94 больных в 1-й группе и 64 пациента во 2-й группе. У всех больных имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Всего имплантировано 252 стента (в среднем $1,55 \pm 0,69$ стента на одного пациента): в 1-й группе 169 стентов, во 2-й группе 83 стента (среднее количество стентов на одного пациента $1,8 \pm 0,02$ и $1,3 \pm 0,16$ соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, выполнение стентирования во 2-й группе потребовало меньшего количества имплантируемых стентов, чем в 1-й группе ($p = 0,003$), а также меньшей лучевой экспозиции и меньшего объема контрастного вещества. Подобная ситуация способствовала уменьшению средней стоимости лечения пациента.

У всех больных, включенных в исследование, уже к концу госпитализации отмечалось клиническое улучшение, проявлявшееся в снижении ФК стенокардии и повышении толерантности к физической нагрузке (табл. 3).

Так, если при первом осмотре, по данным нагрузочных тестов, в 1-й группе у 50 (53,2%) больных стенокардия напряжения определялась на уровне II ФК, а у 44 — на уровне III ФК, то на момент выписки из стационара (второй осмотр), стенокардия II ФК сохранялась лишь у 5 (5,3%) больных. У остальных 37% больных проявления стенокардии были минимальными, а у 57,4% отсутствовали. Во 2-й группе отмечалась аналогичная ситуация: 60,9% больных полностью освободились от проявлений стенокардии, а в 34,4% случаев стенокардия напряжения диагностировалась на уровне I ФК. Лишь 3 пациента к концу госпитального периода страдали стенокардией II ФК. Через год у 10 (10,6%) больных 1-й группы и у 5 (7,8%) больных 2-й группы вновь отмечались клинические проявления стенокардии II ФК. У остальных пациентов стенокардия напряжения определялась на уровне I ФК (37,2% в 1-й группе и 34,3% во 2-й группе) или не определялась совсем (52,2 и 57,8% в 1-й и 2-й группах соответственно; $p > 0,05$).

Согласно результатам проведенных исследований,

у 40—60% больных с ПИКС в течение 1-го года после перенесенного инфаркта миокард оказывается жизнеспособным [15].

В литературе все чаще появляются сведения о том, что избирательная тактика ЧКВ, при которой целесообразность вмешательства доказана (жизнеспособность миокарда, гемодинамическая значимость стеноза), оказывается экономически более выгодной по сравнению с тактикой тотальной реваскуляризации, основанной только на визуальном анализе ангиограмм при равной клинической эффективности. Так, J. Murphy и соавт. [16] показали, что вмешательство только в бассейнах артерий с доказанной гемодинамической значимостью экономически более выгодно, чем применение тактики тотальной реваскуляризации, при равной клинической эффективности лечения.

Согласно нашей гипотезе, восстановление перфузии миокарда в перинфарктной зоне позволит устранить хроническую ишемию и тем самым будет способствовать восстановлению функции гибернированного миокарда. Поэтому одной из задач исследования была оценка динамики сегментов миокарда левого желудочка с исходно нарушенной кинетикой.

Проанализирована динамика 1042 сегментов с нарушенной кинетикой: 647 сегментов в 1-й группе и 394 сегмента во 2-й группе.

На фоне проведенного лечения ко второму осмотру в обеих группах отмечалась положительная динамика. Так, к моменту выписки из стационара в 1-й группе определялось 478 сегментов с нарушением кинетики

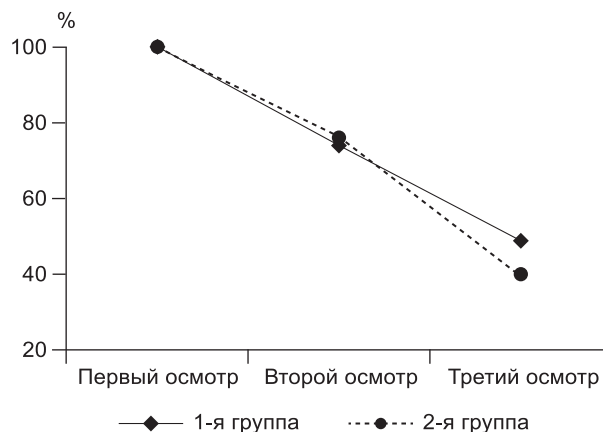


Рис. 1. Динамика количества сегментов с исходно нарушенной кинетикой (принято за 100%).

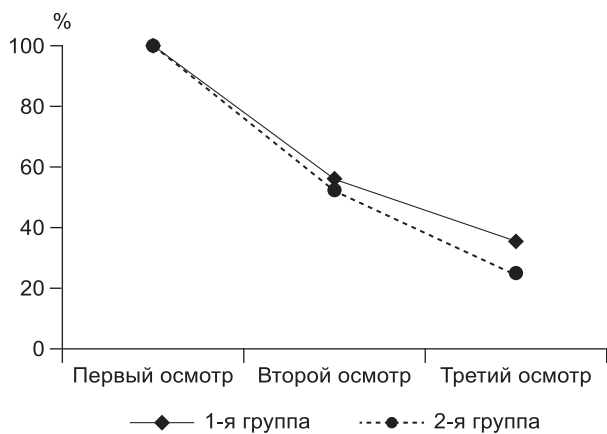


Рис. 2. Динамика количества сегментов с исходным гипокинезом (принято за 100%).

при исходном показателе 647 сегментов, а во 2-й группе — 300 сегментов, т. е. в 1-й и 2-й группах отмечалось уменьшение количества сегментов с диссинергией на 26,2 и 23,8% соответственно по сравнению с исходными показателями ($p > 0,05$). К третьему осмотру количество сегментов с нарушенной кинетикой продолжало уменьшаться: до 317 (на 51,1% от исходного количества) в 1-й группе и до 154 (на 60,8%) во 2-й группе ($p = 0,03$; рис. 1).

В основном такая динамика была обусловлена улучшением сократительной функции гипокинетичных сегментов: их количество ко второму осмотру уменьшилось на 44,4% в 1-й группе и на 48,2% во 2-й группе ($p > 0,05$), а к третьему — на 64,6% в 1-й группе и на 75,5% во 2-й группе ($p = 0,032$; рис. 2).

В сегментах с исходным акинезом также наблюдалось восстановление кинетики. Ко второму осмотру в 1-й группе их количество уменьшилось на 16,1% по сравнению с исходными показателями, во 2-й — на 15,1%, а к третьему осмотру их количество в 1-й и 2-й группах уменьшилось соответственно на 21 и 26,5% по сравнению с показателями при первом осмотре ($p > 0,05$; рис. 3).

Таким образом, полученные данные демонстрируют высокую эффективность ЧКВ для устранения приступов стенокардии, улучшения качества жизни, а положительная динамика сократительной функции гипо- и акинетичных сегментов миокарда, более выраженная у больных с жизнеспособным миокардом, может расцениваться в качестве косвенного признака улучшения прогноза, о чем свидетельствуют эффективность и необходимость ЧКВ у больных с ПИКС. Подобные результаты были представлены учеными Варшавского института кардиологии, показавшими, что эффективность ЧКВ у больных, перенесших ИМ, с сохраняющейся окклюзией инфарктсвязанной артерии сопровождается повышением фракции выброса, уменьшением размера левого желудочка, а также приводит к снижению частоты сердечной недостаточности [17], что повышает выживаемость этой категории больных.

Несмотря на очевидное улучшение локальной кинетики, в нашем исследовании не удалось обнаружить

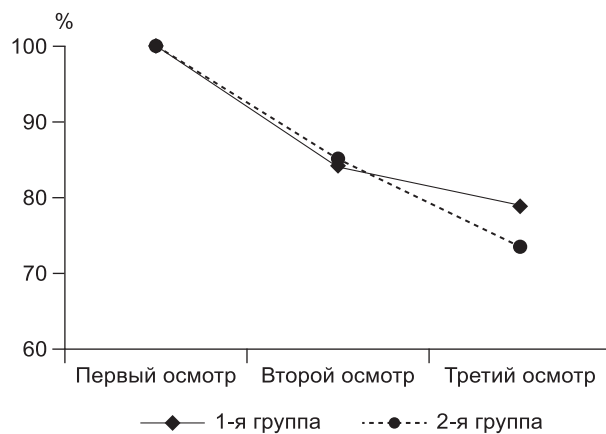


Рис. 3. Динамика количества сегментов с исходным акинезом (принято за 100%).

достоверных различий влияния на жесткие конечные точки, такие как сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, частота госпитализаций, что связано, по всей видимости, с малой выборкой пациентов и относительно небольшим периодом наблюдения, а также с возможным ошибочным попаданием больных с жизнеспособным миокардом в 1-ю группу.

За весь период наблюдения зарегистрировано 10 случаев повторной госпитализации, из которых 2 случая были связаны с развитием повторного ИМ (в обеих группах по одному пациенту) и 6 случаев (4 в 1-й группе и 2 во 2-й группе) — с прогрессированием стенокардии. В двух случаях (2-я группа) повторная госпитализация была связана с тем, что при проведении контрольной коронароангиографии были выявлены новые гемодинамически значимые участки стеноза, потребовавшие ЧКВ. За все время наблюдения не зарегистрировано ни одного случая смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или иных причин.

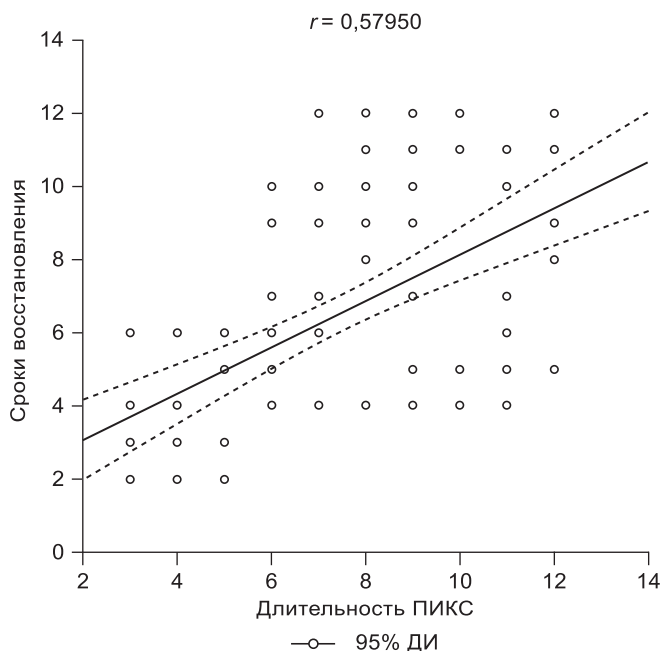


Рис. 4. Корреляционный анализ восстановления функций гипертрофированного миокарда.

С целью оценки динамики восстановления функции гибернированного миокарда после ЧКВ у 48 больных 2-й группы удалось изучить возможность восстановления функции гибернированного миокарда. Для этого проводили дополнительные осмотры, включавшие эхокардиографию в покое с оценкой нарушений локальной сократимости миокарда. Показано, что восстановление сократительной функции в исходно гипо- и акинетичных сегментах, в которых был обнаружен жизнеспособный миокард, происходит с разной скоростью. В результате анализа удалось выявить достоверную положительную корреляцию ($r = 0,58, p < 0,05$) между интервалом от момента ИМ до момента ЧКВ и временем восстановления гибернированного миокарда (рис. 4).

Полученные данные показывают следующую динамику: чем меньше времени прошло от момента ИМ до восстановления коронарного кровотока, тем быстрее происходит восстановление локальной кинетики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fox K.A., Anderson F.A. Jr., Goodman S.G. et al. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5: 580—9.
2. Depre C., Kim S.J., John A.S., Huang Y., Rimoldi O.E., Pepper J.R. et al. Program of cell survival underlying human and experimental hibernating myocardium. *Circ. Res.* 2004; 95 (4): 433—40.
3. Bax J.J., Poldermans D., Elhendy A., Cornel J.H., Boersma E. et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 163—9.
4. Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1151—8.
5. Erne P., Schoenenberger A.W., Burckhardt D. et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction. The SWISSI II Randomized Controlled Trial. *J. A. M. A.* 2007; 297: 1985—91.
6. Pagano D., Lewis M., Townend J.N., Davies P., Camici P.G., Bonser R.S. Coronary revascularisation for postischemic heart failure: how myocardial viability affects survival. *Heart.* 1999; 82: 684—8.
7. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W. et al. COURAGE trial co-principal investigators and study coordinators. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am. Heart J.* 2006; 151 (6): 1173—9.
8. Boden W.M. et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for stable Coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (15): 1503—16.
9. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. Baseline characteristics of patients with diabetes and coronary artery disease enrolled in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Am. Heart J.* 2008; 156 (3): 528—36.
10. Sobel B.E. Coronary revascularization in patients with type 2 diabetes and results of the BARI 2D trial. *Coron. Artery Dis.* 2010; 21 (3): 189—98.
11. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008; 117 (10): 1283—91.
12. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., Oldroyd K.G., Leesar M.A., Ver Lee P.N. et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenosis in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (25): 2816—21.
13. Fröhlich G., Redwood S., Rakhit R. et al. Long-term survival in patients undergoing percutaneous interventions with or without intracoronary pressure wire guidance or intracoronary ultrasonographic imaging. *J. A. M. A. Intern Med.* 2014; 174: 1360—6.
14. Sicari R.I., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D. et al. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9 (4): 415—37.
15. Lau J.M., Laforest R., Priatna A., Sharma S., Zheng J., Gropler R.J. et al. Demonstration of intermittent ischemia and stunning in hibernating myocardium. *J. Nucl. Cardiol.* 2013; 20 (5): 908—12.
16. Murphy J.C., Hansen P.S., Bhindi R. et al. Cost benefit for assessment of intermediate coronary stenosis with fractional flow reserve in public and private sectors in Australia. *Heart Lung Circ.* 2014; S9506 (14): 00164—4.
17. Małek L.A., Silva J.C., Bellenger N.G., Nicolau J.C. et al. Late percutaneous coronary intervention for an occluded infarct-related artery in patients with preserved infarct zone viability: a pooled analysis of cardiovascular magnetic resonance studies. *Cardiol. J.* 2013; 20 (5): 552—9.

Поступила (received) 08.10.14