

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ И КОММЕНТАРИИ ПО ЗАВЕРШИВШИМСЯ МНОГОЦЕНТРОВЫМ КОНТРОЛИРУЕМЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

Конец 2007 г. не был отмечен какими-либо сенсационными событиями в доказательной кардиологии, однако ряд публикаций, тем не менее, представляет собой несомненный интерес.

Исследование IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme) по оценке эффективности применения квинаприла после коронарного шунтирования [1]

Предпосылки. Известно, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эффективно снижают риск осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) и улучшают выживаемость больных с низким и умеренным риском ИБС и ее осложнений [2 – 4]. Однако у больных с низким риском осложнений и сохраненной систолической функции левого желудочка (ЛЖ), т.е. соответствующих особенностям участников исследования PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition) [5], доказательства эффективности добавления иАПФ к стандартной терапии менее убедительны. Отсутствие положительного эффекта иАПФ в этом исследовании иногда трактовали в пользу существования границы риска, ниже которой иАПФ уже не оказывают полезного действия. В то же время, высказывалась и точка зрения о полезности иАПФ при ИБС и сохраненной систолической функции ЛЖ.

Известно, что коронарное шунтирование (КШ) нарушает целостность и функцию эндотелия и сопровождается ранним повышением активности ренин-ангиотензиновой системы [6 – 9]. Поскольку иАПФ уменьшают активность этой системы и улучшают функцию эндотелия [10], можно предполагать, что иАПФ должны снижать частоту развития осложнений ИБС после КШ [11]. Однако применение иАПФ во время нестабильного периода (в ранние сроки после выполнения КШ) может приводить к развитию артериальной гипотонии, нарушению функции почек и окклюзии шунтов.

Результаты одного небольшого рандомизированного клинического исследования (РКИ) QUO VADIS (Effects of Quinapril on Clinical Outcome After Coronary Artery Bypass Grafting) [13] свидетельствовали о том, что применение иАПФ, начатое до операции и продолжающееся после нее, приводит к уменьшению частоты рецидивов стенокардии в течение 1 года; однако небольшой масштаб исследования QUO VADIS делает его результаты лишь источником для гипотез [12].

Цель международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования заключалась в проверке гипотезы, согласно которой применение иАПФ (на фоне стандартной терапии), на-

чатое на госпитальном этапе наблюдения за больными, перенесшими КШ, при сохраненной систолической функции ЛЖ снижает частоту осложнений ИБС, инсульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше, которые в течение предшествующих 10 дней и менее перенесли КШ и находились в стабильном состоянии. Для включения в исследование было необходимо, чтобы фракция выброса (ФВ) ЛЖ в течение не менее 6 мес до операции была 40% и более. Критерии исключения: непереносимость иАПФ и/или противопоказания к их применению, а также ангионевротический отек в анамнезе, сахарный диабет (СД) с микроальбуминурией, показания к применению иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II; необходимость в неотложном вмешательстве после КШ, одновременное выполнение КШ и протезирования (но не пластики) клапанов сердца, гемодинамически значимые клапанные стенозы или кардиомиопатия, повышение уровня калия в крови до 5,6 ммоль/л и более, первичный альдостеронизм, повышение концентрации креатинина в крови более 200 мкмоль/л, предполагаемый стеноз почечной артерии, единственная почка или ранее выполненная трансплантация почки, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (рак, СПИД или сепсис), уровень АД более 160/90 мм рт.ст., несмотря на применение антигипертензивных препаратов, уровень систолического АД менее 90 мм рт.ст., клинически значимый инфаркт миокарда (ИМ), развившийся в период выполнения КШ и применение исследуемых препаратов в течение 30 дней до включения в исследование.

После выполнения КШ больных распределяли в группу начального применения квинаприла (по 10 или 20 мг по усмотрению исследователя) или плацебо. При переносимости дозу квинаприла во время пребывания в стационаре увеличивали до 40 мг. При плохой переносимости препарата дозу увеличивали после выписки из стационара. Минимальная продолжительность наблюдения составляла 6 мес, максимальная — 43 мес.

Критерии оценки. Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты и времени до развития любого из таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или остановка кровообращения с успешной реанимацией, несмертельный ИМ, выпол-

нение реваскуляризации миокарда, нестабильная стенокардия (требующая госпитализации), подтвержденная стенокардия (не требующая госпитализации), а также частота развития инсульта или застойной сердечной недостаточности, при которой требовалась госпитализация.

Основные результаты. Из 2553 больных, включенных в исследование, в группу квинаприла или плацебо были распределены 1280 и 1273, соответственно. Исходные характеристики больных обеих групп были сходными. Средний возраст больных достигал 61 года (13% женщин); 3% ранее перенесли КШ, у 18% больных ранее выполнялось чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧВКА). ФВ ЛЖ, в среднем, достигала 60%. В среднем, у каждого больного было создано 3,2 шунта. Среднее время между КШ и рандомизацией составляло 4 ± 2 сут.

Медиана продолжительности наблюдения – 2,95 г. После рандомизации квинаприл по 10 и 20 мг начинали принимать 63 и 36% больных, соответственно. При выписке из стационара среди больных группы квинаприла 4,5% не принимали исследуемый препарат, 32,5% применяли его в дозе 10 мг/сут, 44% – в дозе 20 мг/сут, а 19% – в дозе 40 мг/сут. Среди больных, распределенных в группу плацебо, 2,6% позже не принимали исследуемый препарат, 32,2% применяли его в дозе 10 мг/сут, 43% – в дозе 20 мг/сут, а 22% – в дозе 40 мг/сут. В группе квинаприла через 1 – 3 года наблюдения 81% больных принимал квинаприл; в группе плацебо число больных, принимавших иАПФ, через 1, 2 и 3 года достигало 5, 8 и 11%, соответственно. В группе квинаприла доза исследуемого препарата достигала 40 мг/сут через 1, 2 и 3 года наблюдения у 67, 66 и 66% больных, соответственно. Средняя доза исследуемого препарата в группе квинаприла достигала 33 ± 10 мг/сут.

Не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте применения сопутствующей терапии как до, так и после КШ. Уровень АД в ходе выполнения исследования в группе квинаприла достигал 125/74 мм рт.ст., а в группе плацебо – 129/76 мм рт.ст., что соответствовало среднему снижению систолического АД в группе квинаприла по сравнению с таковым в группе плацебо, в среднем, на 3,9 мм рт.ст. (при 95% ДИ от 2,96 до 4,97 мм рт.ст.) и диастолического АД, в среднем, на 2,1 мм рт.ст. (при 95% ДИ от 1,50 до 2,62; $p < 0,001$).

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель, в группе квинаприла и группе плацебо развивались у 13,7 и 12,2% больных, соответственно (отношение риска 1,15 при 95% ДИ от 0,92 до 1,42; $p = 0,212$). Раздельный анализ разных клинических исходов также свидетельствовал об отсутствии статистически значимых различий между группами. Через 3 мес после рандомизации частота неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, в группе квинаприла и плацебо составляла 4,8 и 3,2%, соответственно (отношение риска 1,52 при 95% ДИ от 1,03 до 2,26; $p = 0,036$).

В группе квинаприла статистически значимо чаще отме-

чалось развитие артериальной гипотонии (у 12% и 5,5% больных, соответственно) и кашля (у 21% и 11% больных) и реже – артериальной гипертензии (АГ) (различие – 4%). Риск артериальной гипотонии не зависел от начальной дозы квинаприла. Не отмечено значимых различий между группами по частоте нарушений функции почек или обморочных состояний. Наиболее выраженное увеличение частоты артериальной гипотонии в группе квинаприла отмечалось в течение первых 3 мес после рандомизации.

Таким образом, у больных с низким риском осложнений ССЗ после КШ рано начатое применение иАПФ не приводило к улучшению клинических исходов в течение 3 лет наблюдения, но сопровождалось увеличением побочных реакций, особенно в ранние сроки после КШ.

Комментарий. Результаты исследования IMAGINE не подтверждают гипотезу о роли иАПФ в улучшении клинических исходов после КШ у больных с низким риском осложнений ССЗ и сохраненной систолической функцией ЛЖ, находящихся на интенсивной стандартной терапии и в отсутствие определенных показаний к применению иАПФ.

Ранний период после КШ отличается нестабильностью состояния больного, активацией ренин-ангиотензиновой системы, перераспределением жидкости в организме, нарушением свертываемости крови и повышенным риском окклюзии шунтов (10–15% случаев) [7]. Полученные данные свидетельствуют о небезопасности раннего использования иАПФ в такой ситуации у больных с низким риском развития осложнений ССЗ.

Увеличение основного показателя в группе квинаприла в течение первых 3 мес, в основном, было обусловлено увеличением риска возобновления стенокардии и/или нестабильной стенокардии. Тенденция к увеличению этого риска (т.е. потребности в выполнении повторной реваскуляризации) сохранялась в ходе исследования. Исследование IMAGINE отличалось от других крупных испытаний иАПФ у больных ИБС, поскольку в нем оценивали эффективность иАПФ в ранние сроки после КШ, т.е. у больных, которые намеренно не включались в другие крупные РКИ. Кроме того, в исследовании IMAGINE не включали больных СД, у которых доказана высокая эффективность иАПФ (при наличии микроальбуминурии и потребности в инсулине). Необходимо учитывать также интенсивный режим сопутствующей стандартной терапии в ходе исследования и использование оптимальных методов реваскуляризации с применением артериальных кондуктов. Все это определяло низкую частоту развития осложнений ССЗ. Действительно, среди больных группы плацебо ежегодная смертность составила 0,46%, что намного меньше, чем в группах плацебо в исследованиях PEACE [5], EUROPA (European trial of Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [4] и HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [3], в которых она достигала 0,77; 0,97 и 1,85%, соответственно.

Результаты исследования IMAGINE не должны привести к изменению интерпретации результатов исследований

HOPE, EUROPA и PEACE, поскольку в исследование IMAGINE было включено значительно меньшее число больных, чем в эти 3 крупные РКИ, а также оно не обладало достаточной статистической силой для оценки других показателей, помимо основного. В исследовании IMAGINE следует также отметить и меньшую общую продолжительность наблюдения за больными, чем в более крупных исследованиях: при измерении в человеко-годах она составляла лишь 13–16% от продолжительности в крупных РКИ. Если учитывать только тяжелые неблагоприятные клинические исходы, которые отмечались после первых 3 мес наблюдения, то результаты исследования IMAGINE в целом не противоречат результатам ранее выполненных крупных РКИ. Однако ввиду невысокой частоты неблагоприятных исходов в исследовании IMAGINE возникает вопрос об экономической эффективности добавления иАПФ к стандартной терапии таких больных, даже в тех случаях, если терапия ингибитором АПФ будет начинаться спустя 3 мес после КШ.

Результаты исследования IMAGINE свидетельствуют о том, что при начале приема иАПФ в ранний период после КШ препарат должен назначаться с осторожностью и в очень небольших дозах, чтобы избежать раннего развития побочных эффектов.

В целом, данные, полученные в исследовании IMAGINE, не противоречат результатам ранее выполненных РКИ иАПФ у больных ИБС и поэтому не являются основанием для изменения существующих рекомендаций по применению иАПФ. В реальной практике вопрос об использовании иАПФ следует решать с учетом оценки индивидуальных факторов риска.

Результаты мета-анализа эффективности чрескожных вмешательств на коронарных артериях и коронарного шунтирования [14]

Поиск статей по результатам РКИ, опубликованных с января 1966 г. по август 2006 г., проводили в базах данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane Collaboration's Database of Systematic Reviews по ключевым словам «coronary angioplasty» и «coronary artery bypass surgery».

Из 113 найденных статей 23 статьи содержали данные о РКИ, удовлетворявшие критериям включения. В целом, эти исследования охватывали 9963 больных, из них в группы ЧВКА и группы КШ были распределены 5019 и 4944 больных, соответственно. В ранних исследованиях (с 1987 по 1993 г.г.) ЧВКА заключалась в выполнении изолированной баллонной ангиопластики, в более поздних (с 1994 по 2002 г.г.) – в стентировании коронарных артерий (КА). Только в одном небольшом РКИ применяли стенты с лекарственным покрытием [15]. В 9 РКИ были включены больные с поражением только одной КА, а в 14 других – больные с поражением нескольких сосудов.

Средний возраст больных, данные о которых были включены в анализ, достигал 61 года (27% - женщины, большинство - европейского происхождения). Примерно у 20% больных имел место СД, у 50% – АГ и у такого же числа –

гиперлипидемия. Несмотря на то, что ИМ ранее перенесли примерно 40% больных, число больных с сердечной недостаточностью или сниженной функцией ЛЖ было небольшим. В исследованиях, включавших больных с поражением нескольких КА, чаще отмечалось поражение 2-х сосудов.

Стентирование при ЧВКА применяли только в более поздних исследованиях, тогда как раньше стандартным вмешательством была баллонная ангиопластика. У больных групп КШ шунтирование часто выполняли с использованием левой внутренней грудной артерии (особенно в более поздних исследованиях).

Выживаемость в течение 30 сут после ЧВКА и КШ была высокой (98,9 и 98,2%). При суммировании данных всех исследований различие по выживаемости между ЧВКА и КШ оказалось статистически незначимым. Частота развития инсульта, но не ИМ, после КШ была значимо выше, чем после ЧВКА (1,2 и 0,6%, соответственно).

Продолжительность наблюдения за больными составляла от 6 мес до 13 лет. Выживаемость после КШ и ЧВКА оказалась сходной как в течение 1 года наблюдения (96,4 и 96,5%), так и в течение 5 лет (90,7 и 89,7%, соответственно). Абсолютное различие по выживаемости между группами ЧВКА и КШ в любой момент не превышало 1%. Результаты анализа четырех РКИ, в которых больные наблюдались более длительно [16–19], свидетельствуют об отсутствии существенных различий в выживаемости и после 5 лет.

Значимые различия в выживаемости больных с поражением только проксимальной части ЛПНА, а также больных с поражением многих КА отсутствовали. У больных с поражением нескольких КА результаты ЧВКА и КШ не различались в зависимости от ангиопластики или стентирования.

Через 1, 3 и 5 лет после вмешательства полное прекращение приступов стенокардии чаще отмечалось при использовании ЧВКА. Число больных, у которых отсутствовала стенокардия через 1 год после ЧВКА и КШ, достигало 75 и 84%, соответственно, а через 5 лет после ЧВКА увеличилось до 79%, а после КШ оставалось на уровне 84% (разность рисков 5 и 8% через 1 год и 5 лет; $p < 0,001$).

После ЧВКА потребность в повторных вмешательствах в течение 1 года была значимо выше на 24%, чем после КШ ($p < 0,001$), а в течение 5 лет – на 33% ($p < 0,001$). Эти различия были более выраженными при применении баллонной ангиопластики, чем при стентировании.

В 10 РКИ сообщалось о частоте ИМ в отдаленные сроки наблюдения. Этот показатель увеличивался у всех больных в период между 1-м и 5-м годами после вмешательства, несколько большая частота развития ИМ отмечалась у больных после ЧВКА. В течение 5 лет средняя частота ИМ после ЧВКА и КШ достигала $11,9 \pm 3,0$ и $10,9 \pm 2,6\%$, соответственно. Суммарное различие по частоте ИМ между применением ЧВКА и КШ было менее 1%.

У больных пожилого возраста чаще возникали осложнения, связанные с вмешательством, особенно инсульты. Выживаемость в отдаленные сроки после вмешательства статис-

тически значимо не различалась между больными старше 65 лет и более молодыми больными, однако в исследования было включено очень мало больных старше 75 лет.

В шести РКИ сравнивалась выживаемость в подгруппах больных СД. Хотя результаты исследования BARI свидетельствовали о более высокой выживаемости больных СД при использовании КШ по сравнению с ЧВКА [20, 21], в 5 других РКИ эти данные не подтвердились. Через 5 лет суммарная выживаемость после выполнения ЧВКА и КШ достигала $79,2 \pm 5,8$ и $82,2 \pm 5,6\%$, соответственно. При объединении результатов всех исследований выживаемость больных СД в течение 5 лет после выполнения КШ по сравнению с ЧВКА оказалась только на 0,2% выше, однако границы доверительных интервалов для различий по выживаемости были широкими (от -8,8 до 8,3%).

Сравнение частоты неблагоприятных клинических исходов у больных с поражением 2-х и 3-х КА проводили в исследованиях BARI [22], EAST (Emory Angioplasty versus Surgery Trial) [17], ERACI II [24], а также в обобщенном анализе результатов стентирования КА [24]. Во всех случаях у больных с поражением 3-х артерий преимущество в выживаемости при выполнении КШ по сравнению с ЧВКА было более выраженным, чем у больных с поражением 2-х артерий, однако ни в одном из исследований не было выявлено значимых различий по выживаемости больных с поражением 2-х и 3-х артерий при выполнении КШ или ЧВКА. Не отмечено также значимого влияния пола больных на различия по выживаемости [27] и по частоте осложнений ССЗ [24] при выполнении КШ или ЧВКА. Точно так же, курение не было связано с различиями по частоте развития неблагоприятных исходов при выполнении КШ или ЧВКА [20, 24].

Таким образом, КШ по сравнению с ЧВКА оказалось более эффективным для уменьшения симптомов стенокардии и сопровождалось меньшей частотой повторной реваскуляризации, но более высоким риском развития инсульта, связанного с вмешательством. Выживаемость в течение 10 лет оказалась сходной после выполнения КШ и ЧВКА.

Оценка эффективности акупунктуры у больных артериальной гипертензией [25]

Контролируемые исследования гипотензивного эффекта акупунктуры весьма ограничены. Некоторые особенности акупунктуры обуславливают ее привлекательность в качестве альтернативного метода лечения. Если этот метод применяется опытным медицинским персоналом с соблюдением мер предосторожности, то частота побочных эффектов обычно невелика.

Цель одноцентрового проспективного рандомизированного слепого исследования с продолжительностью наблюдения 6 мес состояла в проверке гипотезы о том, что применение акупунктуры приведет к снижению АД у амбулаторных больных с неосложненным течением мягкой и умеренной АГ как в отсутствие антигипертензивной терапии, так и при постоянном приеме антигипертензивных лекарственных пре-

паратов.

В исследование включали больных АГ в возрасте от 45 до 75 лет с уровнем систолического АД, по данным 2-х измерений, 140–179 мм рт.ст. и диастолического – 90–109 мм рт.ст. (т.е. с АГ 1-й или 2-й степени, в соответствии с рекомендациями Европейского общества по лечению АГ и Европейского общества кардиологов 2003 г.).

Больных рандомизировали в группы акупунктуры или ее имитации (контроль). Вмешательство начинали не позднее 2 нед после рандомизации. После завершения исследования больных 3 раза обследовали в исследовательском центре – в первые 3 дня, через 3 и 6 мес. Каждое контрольное обследование включало физикальное исследование, регистрацию АД, а также амбулаторное мониторирование АД и регистрацию АД во время выполнения нагрузочной пробы.

Акупунктуру выполняли врачи из Китая, которые получили аккредитацию в школе традиционной китайской медицины (Нанкин, Китай). Кроме того, все они в течение не менее 5 лет обучались традиционной китайской медицине в сочетании с изучением западной медицины, а также имели опыт практического применения акупунктуры. У каждого больного в течение 6 нед были выполнены 22 сеанса акупунктуры или ее имитации. Продолжительность каждого сеанса составляла примерно 30 мин. В течение первых 2 нед ежедневно выполняли по 5 сеансов, а в последующие 4 нед – 3 раза в нед. В ходе каждого сеанса после дезинфекции кожи иглы устанавливали в 3 точки акупунктуры (2 точки располагались билатерально) на 20 мин. Длина игл достигала 25–50 мм, а диаметр – 0,25 мм. В основной группе точки для акупунктуры выбирали в зависимости от типа АГ (в соответствии с классификацией, принятой в китайской медицине). В контрольной группе имитацию акупунктуры выполняли по такой же методике, за тем исключением, что точки не соответствовали точкам, воздействие на которые в китайской медицине считается эффективным для лечения АГ.

У 140 больных (72 основной группы и 68 контрольной) вмешательство было применено полностью. В ходе исследования около 80% больных продолжали прием антигипертензивной терапии.

По данным 24-часового мониторирования АД, между группами статистически значимые различия по уровням систолического и диастолического АД, по уровням систолического и диастолического АД в дневное время и систолического АД в ночное ($p < 0,001$). Однако не отмечалось значимых различий между группами по уровню диастолического АД в ночное время ($p = 0,14$).

Наиболее выраженные различия между основной и контрольной группами отмечались по уровням систолического АД в дневное время, которые достигали 7,3 мм рт.ст. (при 95% ДИ от 4,2 до 10,5 мм рт.ст.). Различия систолического и диастолического АД, по данным 24-часового АД мониторирования, достигало 6,4 и 3,7 мм рт.ст., соответственно. Различия между группами по уровню АД отчасти было обусловлено небольшим его повышением в контрольной группе. На пер-

вом визите после вмешательства, по сравнению с исходным обследованием, в основной группе, по данным 24-часового амбулаторного мониторинга АД, отмечалось значимое снижение среднего систолического АД на 5,4 мм рт.ст. и диастолического АД на 3,0 мм рт.ст. ($p < 0,001$). В основной группе значимо снижался также уровень как систолического (на 6,5 мм рт.ст.), так и диастолического АД (на 3,8 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$) в дневное время.

Снижение АД, отмечаемое в основной группе по данным первого обследования после вмешательства, исчезало в ходе дальнейшего наблюдения. Не отмечалось значимых различий между основной и контрольной группами по уровню АД при втором и третьем визите после завершения вмешательства.

Изменения АД в момент наибольшей нагрузки на велоэргометре при первом после завершения вмешательства визи-

те практически не отличались от таковых в группе контроля.

Осложнения акупунктуры (кровотечение, образование гематомы, перфорация и инфицирование и т.п.) отсутствовали. Недовольство, связанное с выполнением акупунктуры, больные чаще всего высказывали по поводу затрат времени на каждый сеанс. Из-за болезненных ощущений при выполнении акупунктуры полностью прекратили участие в исследовании лишь 2 больных.

Таким образом, в отличие от имитации акупунктуры выполнение акупунктуры в соответствии с методикой, принятой в традиционной китайской медицине, в течение 6 нед приводило к статистически значимому снижению АД по данным 24-часового мониторинга, однако ее гипотензивный эффект исчезал вскоре после прекращения вмешательства.

Подготовил С.Р. Гиляревский

Литература

- Rouleau J.L., Warnica W.J., Baillet R., et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2008;117:24-31.
- Flather M.D., Yusuf S., Kober L., et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systemic view of data from individual patients. *Lancet*. 2000;355:1575-81.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
- Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
- Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E., et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058-68.
- Cox J.L., Chiasson D.A., Gotlieb A.I. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34:45-68.
- Motwani J.G., Topol E.J. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition and treatment. *Circulation* 1998;97:16-31.
- Bourassa M.G. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1081-3.
- Sasaki Y., Suehiro S., Becker A.E., et al. Role of endothelial denudation and smooth muscle cell differentiation in neointimal formation of human vein grafts after coronary artery bypass grafting: therapeutic implications. *Heart* 2000;83:69-75.
- Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND study. *Circulation*. 1996;94:258-65.
- Oosterlaan M., Voors A.A., Pinto Y.M., et al. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (the QUO VADIS study). *Am J Cardiol*. 2001;87:541-6.
- Okrainec K., Platt R., Pilote L., Eisenberg M.J. Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery: a review of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:177-84.
- Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K., et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149-58.
- Bravata D.M., Gienger A.L., McDonald K.M., et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007;147:703-16.
- Hong S.J., Lim D.S., Seo H.S., et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation vs. minimally invasive direct coronary artery bypass (MID-CAB) in patients with left anterior descending coronary artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:75-81.
- BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600-66.
- King S.B. 3rd, Kosinski A.S., Guyton R.A., et al. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-21.
- Kaehler J., Koester R., Billmann W., et al. 13-year follow-up of the German angioplasty bypass surgery investigation. *Eur Heart J* 2005;26:2148-53.
- Henderson R.A., Pocock S.J., Sharp S.J., et al. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomised Intervention Treatment of Angina. *Lancet* 1998;352:1419-25.
- Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761-9.
- Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
- Berger P.B., Velianou J.L., Aslanidou Vlachos H., et al. Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1440-9.
- Rodriguez A.E., Baldi J., Fernandez Pereira C., et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582-8.
- Jacobs A.K., Kelsey S.F., Brooks M.M., et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;98:1279-85.
- Flachskampf F.A., Gallasch J., Gefeller O., et al. Randomized trial of acupuncture to lower blood pressure. *Circulation* 2007;115:3121-9.
- Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9.