© Канорский С.Г., 2020

НА ПОРОГЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ПЕРВЫЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ ISCHEMIA

С.Г. Канорский

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Краснодар, Россия*

Целью крупного проспективного рандомизированного клинического исследования ISCHEMIA являлась оценка рутинной инвазивной стратегии лечения по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). На первый взгляд, вопрос о влиянии коронарной реваскуляризации на естественное течение стабильной ИБС получил окончательный отрицательный ответ. Однако чрезмерный пессимизм в отношении коронарной реваскуляризации вследствие результатов исследования ISCHEMIA не имеет оснований, и при интерпретации результатов проекта требуются учет критериев исключения пациентов, проведение реваскуляризации у части больных из группы медикаментозной терапии. Между тем, уже в настоящее время значительную часть ресурсов, использовавшихся для широкого проведения реваскуляризации при стабильной ИБС, целесообразно направить на достижение рекомендованных экспертами новых целей липидснижающей терапии, применение прогностически эффективного комбинированного антитромботического лечения и рациональных сочетаний антиангинальных препаратов.

Ключевые слова: тематический обзор, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, медикаментозная терапия.

Для цитирования: Канорский С.Г. На пороге изменений в лечении стабильной ишемической болезни сердца: первые итоги исследования ISCHEMIA. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(1):38-42.

Контактное лицо: Канорский Сергей Григорьевич, kanorskysg@mail.ru.

ON THE THRESHOLD OF CHANGES IN THE TREATMENT OF STABLE CORONARY HEART DISEASE: FIRST RESULTS OF THE ISCHEMIA TRIAL

S.G. Kanorskii

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The goal of a large, prospective, randomized clinical trial, ISCHEMIA, was to evaluate a routine invasive treatment strategy compared to optimal drug therapy in patients with stable ischemic heart disease (IHD). At first glance, the question of the effect of coronary revascularization on the natural course of stable IHD received a definitive negative answer. However, excessive pessimism regarding coronary revascularization due to the results of the ISCHEMIA study is not justified and when interpreting the results of the project, it is necessary to take into account the criteria for exclusion of patients, conducting revascularization in some patients from the group of drug therapy. Meanwhile, already at present, a significant part of the resources used for widespread revascularization with stable IHD should be directed toward achieving the new goals of lipid-lowering therapy recommended by experts, the use of prognostically effective combined antithrombotic treatment and rational combinations of antianginal drugs.

Key words: thematic review, coronary heart disease, myocardial revascularization, drug therapy.

For citation: Kanorskii S.G. On the threshold of changes in the treatment of stable coronary heart disease: first results of the ISCHEMIA trial. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2020;1(1):38-42.

Corresponding author: Sergey G. Kanorskii, kanorskysg@mail.ru.

В практической работе с амбулаторным пациентом, симптомы которого указывают на наличие стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), обычно планируется проведение стресс-теста. В случае явно положительного его результата — выявления умеренной или тяжелой ишемии миокарда — в большинстве случаев рекомендуются инвазивная коронарная ангиография и, при подтверждении наличия коронарного стеноза, реваскуляризация миокарда. Такие действия основаны на существовании концепции риска неблагоприятных исходов, степень которого прямо зависит от величины ишемии, подразумевая, что реваскуляризация снизит этот риск. При этом, если не учитывать больных со стенозом ствола левой коронарной артерии или многососудистой ИБС с проксимальным стенозом левой коронарной артерии или с систолической дисфункцией левого желудочка, существует немного данных, подтверждающих это положение для остальных категорий пациентов.

Результаты современных исследований, посвященных роли чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в улучшении исходов у пациентов со стабильной ИБС, противоречивы. Например, ретроспективный анализ лечения 16029 пациентов, обследованных с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для перфузионной визуализации миокарда, показал, что ранняя хирургическая или чрескожная реваскуляризация связаны с улучшением прогноза у пациентов с $> 5 - 10$ % ишемизированного миокарда [1]. Однако при анализе клинических исходов у 1379 пациентов, подвергавшихся стресс-перфузионной томографии и количественной коронарной ангиографии, предиктором выживания через 8 лет наблюдения оказалось количество пораженных артерий, а не степень тяжести ишемии миокарда. В этой работе ЧКВ не улучшало исходы по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией [2].

В опубликованной ранее обзорной статье [3] подробно изложена история изучения прогностического влияния реваскуляризации миокарда у пациентов с «хроническими коронарными синдромами»; такой термин в настоящее время предлагается вместо широко применявшихся в последние годы «стабильная ИБС / стабильная стенокардия» [4]. Ответ на данный вопрос предполагалось получить в ходе исследования ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches), результаты которого впервые были доложены J.S. Hochman 16 ноября 2019 г. на AHA Scientific Sessions в Филадельфии (США) [5] и проанализированы в данной статье.

Результаты исследования ISCHEMIA

Целью крупного проспективного клинического исследования ISCHEMIA была оценка рутинной инвазивной стратегии лечения по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией среди пациентов со стабильной ИБС. В работу включали больных с умеренной или тяжелой ишемией миокарда при неинвазивном стресс-тестировании (ишемия ≥ 10 % миокарда, по данным сцинтиграфии; ≥ 3 ишемизированных сегментов, по данным эхокардиографии; ≥ 12 % и / или ≥ 3 сегментов ишемизированного миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца; депрессия ST $\geq 1,5$ мм в ≥ 2 отведениях

или ≥ 2 мм в одном отведении электрокардиограммы со стенокардией при физической нагрузке на тредмиле < 7 метаболических единиц), обусловленной коронарным атеросклерозом. Критериями исключения являлись стеноз ствола левой коронарной артерии ≥ 50 %, по данным компьютерной томографии; прогрессирующая хроническая болезнь почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин / $1,73$ м²); недавний (в течение 2 последних месяцев) инфаркт миокарда (ИМ); фракция выброса левого желудочка < 35 %; исходно тяжелая стенокардия; сердечная недостаточность III – IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов; ЧКВ или аортокоронарное шунтирование в течение последнего года.

В ходе скрининга примерно 8000 человек стресс-тест с визуализацией выполнялся у 3/4, стресс-тест под контролем электрокардиограммы — у 1/4 обследованных. Около 3000 пациентов не были включены в исследование из-за выявления стеноза ствола левой коронарной артерии (~ 5 % случаев) с помощью компьютерной томографии или наличия необструктивной формы ИБС или заключения об отсутствии достаточной степени ишемии (всего ~ 25 %). Участники проекта с подтвержденными гемодинамически значимыми коронарными стенозами были рандомизированы для рутинного инвазивного лечения ($n = 2588$) или медикаментозной терапии ($n = 2591$). В группе инвазивной стратегии выполнялись коронарная ангиография и, в зависимости от ситуации, ЧКВ (в 74 % случаев) или шунтирование коронарных артерий. В группе медикаментозной (консервативной) терапии коронарная ангиография проводилась только в случае неэффективности медикаментозного лечения. Средний возраст больных (23 % женщин) составлял 64 года, частота сахарного диабета — 41 %. Исходно 34 % пациентов не предъявляли жалоб на проявления стенокардии, в 44 % случаев частота типичных приступов стенокардии составляла несколько раз в месяц, а у 22 % стенокардия возникла ежедневно / еженедельно. В течение среднего периода наблюдения 3,3 года катетеризация коронарных артерий проводилась в 96 % случаях у включенных в группу инвазивного лечения против 28 % в группе медикаментозной терапии, а коронарная реваскуляризация — в 80 % против 23 % случаев соответственно.

Первичной конечной точкой было время до смертельного исхода от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или реанимации при остановке сердца. Доля завершенных наблюдений составляла 99,4 % и 99,8 % для групп инвазивной и консервативной терапии соответственно. Исходные характеристики больных оказались хорошо сбалансированными между группами. При проведенном исходно нагрузочном тесте индуцируемая ишемия была тяжелой у 53 %, умеренной — у 34 % и легкой / нулевой — у 12 % пациентов в группе инвазивного и у 55 %, 32 % и 12 % больных соответственно в группе консервативного лечения. При рандомизации и в течение всего периода наблюдения оценивалось качество жизни пациентов с использованием баллов SAQ Angina Frequency Scale (более высокий балл отражает меньшую тяжесть стенокардии).

За период наблюдения не отмечено статистически значимых различий по комбинированной первичной

конечной точке — 15,5 % против 13,8 % (скорректированный относительный риск (ОР) 0,93 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,80 до 1,08; $p = 0,34$) в группе инвазивного против группы консервативного лечения. Кривые суммы осложнений пересекались во второй год и в начале наблюдения больше осложнений регистрировалось в группе инвазивной, а к концу исследования — в группе консервативной терапии. Через 6 месяцев абсолютное различие частоты событий составляло 1,9 % (при 95 % ДИ от 0,8 до 3,0 %), а через 4 года — 2,2 % (при 95 % ДИ от — 4,4 до 0,0 %) в группах инвазивной и консервативной стратегии соответственно. Наблюдалась аналогичная динамика кривых событий основной вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или ИМ — 11,7 % в группе инвазивной по сравнению с 13,9 % в группе медикаментозной терапии; скорректированный ОР 0,90 при 95 % ДИ от 0,77 до 1,06; $p = 0,21$). Абсолютное различие риска через 6 месяцев составляло 1,9 % при 95 % ДИ от 0,9 до 3,0 %, а через 4 года — 2,2 % при 95 % ДИ от -4,4 до -0,1 % в группах инвазивного и консервативного ведения соответственно. Риск суммы событий, составлявших показатель «чистой клинической пользы» (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, реанимация при остановке сердца и инсульт), также существенно не различался между сравниваемыми группами (ОР 0,95 при 95 % ДИ от 0,82 до 1,10; $p = 0,50$) соответственно.

Стратегия ведения пациентов существенно не влияла на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, смерти от всех причин (6,4 % в группе инвазивной и 6,5 % в группе консервативной терапии; $p = 0,67$) и ИМ. Между тем, риск процедурного ИМ оказался значительно выше при инвазивном лечении против консервативного (ОР 2,98 при 95 % ДИ от 1,87 – 4,74, $p < 0,01$), а риск спонтанного ИМ, напротив, был ниже в этой же группе (ОР 0,67 при 95 % ДИ от 0,53 до 0,83; $p < 0,01$). В группе инвазивной стратегии госпитализация по поводу нестабильной стенокардии отмечалась реже (ОР 0,50 при 95 % ДИ от 0,27 до 0,91; $p = 0,02$), но госпитализация по поводу сердечной недостаточности — чаще (ОР 2,23 при 95 % ДИ от 1,38 до 3,61; $p < 0,01$), а частота реанимации при остановке сердца и инсульта существенно не различались между группами.

Анализ в подгруппах не выявлял неоднородности лечебного эффекта. Аналогичные результаты были получены в заранее запланированном субисследовании ISCHEMIA-CKD у 777 пациентов с хронической болезнью почек и расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин / 1,73 м², а также умеренной или тяжелой ишемией, рандомизированных для инвазивной или консервативной стратегии ведения [6]. Раннее инвазивное лечение по сравнению с медикаментозной терапией не улучшало прогноз пациентов со стабильной ИБС и хронической болезнью почек.

В результате лечения качество жизни улучшалось в обеих группах, но при инвазивной стратегии в большей степени в течение всего периода наблюдения. При любом исходном уровне частоты приступов стенокардии у пациентов в группе рутинной реваскуляризации отмечалась большая вероятность устранения стенокардии, чем у пациентов в группе консервативного ведения (45 % против 15 % вероятности отсутствия стенокардии), но это раз-

личие сокращалось у менее симптоматичных больных. У пациентов без стенокардии в исходном состоянии инвазивная стратегия сопровождалась минимальным преимуществом в отношении качества жизни по сравнению с консервативной стратегией [7].

Достаточно ли полученных доказательств для изменения тактики ведения пациентов с хроническими коронарными синдромами?

В 2007 г. были опубликованы результаты исследования COURAGE, которые неожиданно для многих показали, что «ЧКВ не снижает риск смерти, ИМ или других серьезных сердечно-сосудистых событий при добавлении к оптимальной медикаментозной терапии стабильной ИБС», хотя в группе ЧКВ отмечалось большее ограничение симптомов стенокардии [8]. В дальнейшем сообщалось об отсутствии различий выживаемости в сопоставлявшихся группах больных через 11 лет от начала исследования ($p = 0,53$) [9] и о важном влиянии на риск смертельного исхода в отдаленном периоде отказа от курения, регулярной физической активности, лечения артериальной гипертензии и здорового питания [10].

Сообщество кардиологов, многие из которых получают существенные финансовые выгоды от выполнения интервенционных процедур, настойчиво критиковали результаты этой работы. Действительно, проект COURAGE проводился до широкого использования стентов с лекарственным покрытием, а пациенты в группе медикаментозной терапии получали лечение, превосходившее наблюдавшееся в реальной клинической практике того времени. Предполагалось, что исследование было мало-численным для обоснованных убедительных выводов, а участвовавшие в нем пациенты не подвергались достаточно высокому ишемическому риску, при котором ЧКВ могло бы оказаться полезным. В итоге результаты COURAGE не уменьшили энтузиазм по поводу реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС. Поскольку выбор лечения хронических коронарных синдромов влечет за собой большие финансовые и клинические последствия, National Institutes of Health США инвестировали около \$100 миллионов в более масштабное исследование, чтобы подтвердить или опровергнуть выводы COURAGE ($n = 2287$). Ожидалось, что при большем количестве включенных больных с достаточно высоким риском ишемических осложнений удастся убедительно продемонстрировать выгоду инвазивной стратегии лечения стабильной ИБС.

Располагая необходимым финансированием, исследователи смогли провести гораздо более крупное исследование ISCHEMIA ($n = 5179$), которое завершилось результатами, почти идентичными ранее полученным в COURAGE.

На первый взгляд, вопрос о влиянии коронарной реваскуляризации на естественное течение стабильной ИБС получил окончательный отрицательный ответ. Ранняя инвазивная стратегия у пациентов с умеренно выраженными стабильными симптомами и умеренной или тяжелой ишемией миокарда при стресс-тестировании не улучшает клинические исходы. Поэтому рутинная реваскуляризация не показана большинству пациентов со стабильной ИБС, для них достаточно проведения современной

медикаментозной терапии. Эффективность последней не вызывает удивления, она давно известна и имеет общепринятое рациональное объяснение. Стенты фиксируют только одно (реже — более одного) атеросклеротических поражений артерий, но все другие незащищенные или необойденные поражения способны дестабилизироваться, приводя к атеротромбозу; следовательно, реваскуляризации недостаточно для предотвращения будущих ишемических осложнений. Оптимальная медикаментозная терапия оказывает влияние на все артерии, помогая предупредить разрыв всех атеросклеротических бляшек.

В то же время чрезмерный пессимизм в отношении коронарной реваскуляризации вследствие результатов исследования ISCHEMIA не имеет оснований. Во-первых, больные со стенозом ствола левой коронарной артерии на $\geq 50\%$, по данным коронарной компьютерной томографии, были исключены из данного исследования. Это означает, что пациенты, которые имели бы явную выгоду от реваскуляризации, не участвовали в работе по этическим причинам, но требуют учета при интерпретации полученных результатов. С учетом критериев исключения полученные данные не имеют отношения к пациентам с острыми коронарными синдромами давностью до 2 месяцев, больным с наиболее тяжелыми симптомами ишемии миокарда, пациентам с фракцией выброса левого желудочка $< 35\%$. Во-вторых, больные с неадекватным ответом на медикаментозную терапию получали право на коронарную реваскуляризацию по этическим причинам. Всего 23 % пациентов из группы медикаментозной терапии подвергались реваскуляризации, что снижало вероятность достижения преимущества в группе инвазивной стратегии. В-третьих, обращает на себя внимание тенденция к улучшению исходов в группе инвазивного лечения в конце наблюдения, что является основанием для продолжения наблюдения за участниками проекта ISCHEMIA с оценкой отдаленных исходов.

Поскольку кардиологические центры, допущенные к участию в проекте, отличались низким уровнем частоты осложнений реваскуляризации, полученные результаты не могут распространяться на центры с более высоким уровнем процедурных осложнений. Хотя в исследовании ISCHEMIA, в отличие от проекта ORBITA, не применялась имитация процедуры реваскуляризации, долгосрочное последующее наблюдение уменьшало озабоченность по поводу плацебо-эффекта известного больным факта инвазивного восстановления коронарного кровоснабжения.

Интересно упомянуть качество фоновой медикаментозной терапии в проекте ISCHEMIA, которое непосредственно влияло на потенциальную эффективность коронарной реваскуляризации. Перед публикацией результатов этой работы J.D. Newman и соавт. [11] сообщили о промежуточных данных, демонстрирующих лишь умеренную частоту достижения целевых показателей при коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. Только 52 % пациентов достигали уровня липопротеидов низкой плотности < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л) и 75 % целевого уровня систолического артериального давления (< 140 мм рт. ст.) через 1 год. При включении больных в исследование частота регистрации целевых уровней этих показателей составляла 35 % и 65 % соответственно. Разумеется, эти цифры можно сравнивать как с наблюдаю-

щимися в реальной клинической практике, так и с современными возможностями фармакотерапии.

Несмотря на отсутствие прогностического превосходства, ранняя инвазивная стратегия в исследовании ISCHEMIA оказалась более эффективной в уменьшении клинических проявлений стенокардии. Но была ли фоновая антиангинальная терапия в данной работе максимально возможной — оптимальной? Ранее в исследовании ORBITA, первом рандомизированном контролируемом исследовании ЧКВ, у больных стабильной ИБС с использованием процедуры имитации в контрольной группе не получено существенных различий по первичной конечной точке увеличения времени выполнения физической нагрузки между группами ЧКВ и его имитации на фоне оптимальной медикаментозной терапии [12]. В данной работе в течение 6 недель осуществлялся индивидуальный подбор антиангинальных препаратов, среднее количество которых у участников ORBITA составляло 3,1. Для сравнения, согласно сообщению W.B. Borden и соавт. [13], в реальной клинической практике только 18 % пациентов получали ≥ 2 антиангинальных препарата перед проведением ЧКВ.

Оптимальная медикаментозная терапия комбинацией препаратов способна одновременно уменьшать риск сердечно-сосудистых событий и ограничивать симптомы стенокардии. Поэтому при стабильной ИБС она рекомендуется в качестве лечения первой линии до реваскуляризации [4].

Пациенты, которым традиционно показана коронарная реваскуляризация, в частности, со стенозом ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$, должны продолжать ее получать. Стабильные пациенты, даже с умеренной или тяжелой ишемией миокарда при нагрузочном тестировании, не должны рутинно подвергаться реваскуляризации. Однако если им не подходит медикаментозная терапия, то следует предлагать реваскуляризацию. В случае принятия решения о консервативном ведении пациента со стабильной ИБС с индуцируемой нагрузкой ишемией целесообразна коронарная компьютерная томография для исключения стеноза ствола левой коронарной артерии, поскольку ее обнаружение изменит баланс риск/выгода лечения в пользу реваскуляризации.

Заключение

ISCHEMIA — исследование, которое уже предоставило и продолжит предоставлять большое количество информации, оказывающей существенное влияние на тактику ведения пациентов со стабильной ИБС. Подобные изменения, вероятно, должны были произойти еще после публикации результатов исследования COURAGE. Очевидно, что значительную часть ресурсов, использовавшихся для широкого проведения реваскуляризации при стабильной ИБС, целесообразно направить на достижение рекомендованных экспертами новых целей липидснижающей терапии [14], применение прогностически эффективного комбинированного антитромботического лечения и рациональных сочетаний антиангинальных препаратов [4].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Patel K.K., Spertus J.A., Chan P.S., Sperry B.W., Thompson R.C., Al Badarin F. et al. Extent of myocardial ischemia on positron emission tomography and survival benefit with early revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(13):1645-1654. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.055.
2. Weintraub W.S., Hartigan P.M., Mancini G.B.J., Teo K.K., Maron D.J., Spertus J.A. et al. Effect of coronary anatomy and myocardial ischemia on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2019;12(2):e005079. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005079.
3. 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. Doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-196-208
4. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*. 2020;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
5. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., Boden W.E. et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
6. Bangalore S., Maron D.J., O'Brien S.M., Fleg J.L., Kretov E.I., Briguori C., et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(17):1608-1618. doi: 10.1056/NEJMoa1915925.
7. Spertus J.A., Jones P.G., Maron D.J., Mark D.B., O'Brien S.M., Fleg J.L. et al. Health Status after Invasive or Conservative Care in Coronary and Advanced Kidney Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(17):1619-1628. doi: 10.1056/NEJMoa1916374.
8. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356(15):1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
9. Sedlis S.P., Hartigan P.M., Teo K.K., Maron D.J., Spertus J.A., Mancini G.B. et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *The New England journal of medicine*. 2015;373(20):1937-1946. doi: 10.1056/NEJMoa1505532.
10. Maron D.J., Mancini G.B.J., Hartigan P.M., Spertus J.A., Sedlis S.P., Kostuk W.J. et al. Healthy Behavior, Risk Factor Control, and Survival in the COURAGE Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2297-2305. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2163.
11. Newman J.D., Alexander K.P., Gu X., O'Brien S.M., Boden W.E., Govindan S.C. et al. Baseline Predictors of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Systolic Blood Pressure Goal Attainment After 1 Year in the ISCHEMIA Trial. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2019;12(11):e006002. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006002.
12. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., Sen S., Tang K., Davies J. 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.
13. Borden W.B., Spertus J.A., Mushlin A.I., Roe M.T., McCoy L.A., Redberg R.F. Antianginal therapy before percutaneous coronary intervention. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 2013;6(4):436-443. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000215.
14. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Информация об авторе

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК И ППС, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0003-1510-9204. E-mail: kanorskysg@mail.ru.

Information about the author

Sergey G. Kanorskii, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0003-1510-9204. E-mail: kanorskysg@mail.ru