



«СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ОККЛЮЗИИ ВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ»

Исмаилов С.И.

Ярбеков Р.Р.

Валихонов Б.Х.

Халикулов Ч.Г.

Мирзаев Х.А.

АННОТАЦИЯ

В статье проанализированы современные подходы к профилактике окклюзии аутовенозных графтов после аортокоронарного шунтирования (АКШ; англ. CABG — coronary artery bypass grafting). В качестве методологической основы использованы сравнительный анализ научной литературы и концептуальный синтез практических рекомендаций. Результаты обзора показывают, что интеграция антиагрегантной терапии, липидснижающего лечения, оптимизации техники забора (harvesting) венозного кондуита и стратегий динамического наблюдения способствует повышению проходимости (патентности) венозных шунтов. Представленная работа вносит вклад в обоснование практико-ориентированного алгоритма профилактики окклюзии венозных графтов после АКШ.

Ключевые слова: АКШ; венозный графт (венозный шунт); профилактика окклюзии; антиагрегантная терапия; статины; эндотелиальная дисфункция; проходимость (патентность) графта ; ИБС (ишемическая болезнь сердца).

MODERN APPROACHES TO THE PREVENTION OF VENOUS GRAFT OCCLUSION AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Ismailov S.I.

Yarbekov R.R.

Valikhonov B.Kh.

Khalikulov Ch.G.

Mirzaev Kh.A.

ABSTRACT

This article analyzes modern approaches to the prevention of autovenous graft occlusion after coronary artery bypass grafting (CABG). The methodological basis includes a comparative analysis of scientific literature and a conceptual synthesis of practical recommendations.

The results of the review indicate that the integration of antiplatelet therapy, lipid-lowering treatment, optimization of vein conduit harvesting techniques, and strategies for dynamic follow-up contribute to improved patency of venous grafts.

The presented work contributes to the development of a practice-oriented algorithm for the prevention of venous graft occlusion after CABG.

Keywords: CABG; venous graft (venous shunt); occlusion prevention; antiplatelet therapy; statins; endothelial dysfunction; graft patency; coronary artery disease (CAD).

ВВЕДЕНИЕ

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) на протяжении многих лет применяется как высокоэффективный метод реваскуляризации при ишемической болезни сердца. Однако долгосрочная устойчивость результата АКШ в значительной степени определяется проходимостью шунтов; при этом венозные кондуиты, особенно графты из большой подкожной вены, характеризуются повышенной склонностью к окклюзии как на ранних, так и на поздних этапах послеоперационного периода. Клиническая и социальная значимость окклюзии венозного графта обусловлена риском рецидива ИБС, повышением вероятности



инфаркта миокарда, необходимостью повторных инвазивных вмешательств и ростом затрат системы здравоохранения. В связи с этим профилактика окклюзии венозных графтов является одной из центральных задач послеоперационного ведения пациентов после АКШ. [1]

Современные представления о снижении проходимости венозных шунтов рассматривают этот процесс как последовательную многофакторную цепь. В первые недели после операции доминирует тромбоз; в последующие месяцы ключевую роль приобретает интимальная гиперплазия; на горизонте лет — атеросклероз венозного графта [1]. На каждом звене этой биологической последовательности потенциально применимы фармакологические, хирургико-технические и организационные профилактические мероприятия. Однако в реальной клинической практике меры нередко реализуются фрагментарно: например, приоритет отдаётся антиагрегантной терапии, тогда как влияние техники забора вены на эндотелий и роль мониторинга проходимости остаются недостаточно интегрированными в единый протокол.

Дополнительную актуальность проблеме придаёт то, что некоторые клинические рекомендации, подчеркивая преимущества артериальных шунтов, могут рассматривать риски, характерные для венозных графтов, как второстепенные; при этом венозные кондуиты продолжают широко применяться, а задача обеспечения их проходимости остаётся клинически значимой.

Проблема исследования заключается в следующем: несмотря на многокомпонентность современных подходов к профилактике окклюзии венозных графтов после АКШ, концептуально объединённая модель и практическая логическая последовательность вмешательств не всегда формулируются достаточно чётко. В качестве научного пробела выделяется недостаточная систематизация интегративной профилактической концепции — то есть неполное согласование стадий патогенеза, интенсивности терапии, хирургической техники и стратегий наблюдения.

Цель статьи — системно проанализировать современные подходы к профилактике окклюзии венозных графтов после АКШ и обосновать их как интегративную стратегию, соответствующую патогенезу. Задачи включают: выделение стадийных механизмов окклюзии венозного графта с позиции профилактики; концептуальную оценку основных направлений фармакологической профилактики; анализ влияния техники забора вены и периоперационного ведения на проходимость шунта; а также освещение научных оснований оптимизации послеоперационного мониторинга и приверженности пациента лечению.

МЕТОДЫ

Настоящая работа по своей методологии представляет сравнительный аналитический обзор клинических и научных источников с использованием подхода концептуального синтеза. Проанализированы международные и региональные руководства, рандомизированные клинические исследования, клинические наблюдения, монографии и статьи, посвящённые профилактике окклюзии венозных графтов после АКШ. Сравнительный анализ применялся для сопоставления подходов различных школ и клинических традиций с выделением общих и отличительных черт стратегий профилактики. Аналитический подход использовался для группировки факторов, влияющих на проходимость венозного графта, по стадиям патогенеза и для обоснования логики клинических вмешательств на каждой стадии.

Метод концептуального синтеза позволил интегрировать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, липидснижающую стратегию, операционную технику, периоперационное гемодинамическое ведение и долгосрочное наблюдение в единую профилактическую модель. Выбор такого подхода обусловлен тем, что окклюзия венозного



графта не объясняется одной лекарственной стратегией или единичной технической мерой; напротив, она отражает взаимосвязанную цепь эндотелиального повреждения, тромбогенеза, воспаления и атерогенеза.

При отборе источников приоритет был отдан работам, освещающим проходимость венозных графтов, антиагрегантную терапию после АКШ, статины и другие липидснижающие вмешательства, а также данные по техникам забора вены, включая **no-touch** и эндоскопический забор вены (**endoscopic vein harvesting, EVH**), а также вопросы эндотелиальной дисфункции и спазма графта. В статье сознательно не ставилась задача представления количественных показателей мета-анализа; основной акцент сделан на концептуальной основе клинического решения и на систематизированных выводах. При этом для поддержания научной объективности позиции различных авторов оценивались критически с выделением сильных и ограниченных сторон профилактических подходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа показывают, что современные подходы к профилактике окклюзии венозных графтов после АКШ целесообразно рассматривать в виде четырёх взаимосвязанных блоков:

- (1) периоперационное сохранение эндотелия и снижение риска тромбоза;
- (2) оптимизация антиагрегантного режима в раннем послеоперационном периоде;
- (3) агрессивное долгосрочное ведение атеротромботического риска;
- (4) усиление мониторинга и повышение приверженности лечению.

Каждый блок способен приносить пользу автономно, однако максимальный клинический эффект ожидается при их временной согласованности и логической интеграции.

Первый результат подчёркивает, что «биологическое качество» венозного графта формируется уже во время операции и существенно влияет на вероятность его дальнейшей проходимости. Анализ литературы показывает, что механическое повреждение венозной стенки, избыточная дилатация (дистензия), травматическое отделение адвентиции и эндотелиальная дисфункция создают субстрат для раннего тромбоза [4]. С этих позиций атравматичный забор вены, ограничение дистензии, корректный выбор растворов для хранения и временной фактор могут рассматриваться как «нулевая стадия» профилактики. Концепция **no-touch** (сохранение окружающих тканей и минимизация травматизации стенки вены) связывается с потенциальной защитой эндотелия и улучшением вазомоторной стабильности, однако её внедрение в практику может ограничиваться вариабельностью хирургического опыта и аспектами, связанными с раневой морбидностью [7]. В отношении эндоскопического забора вены (EVH) обсуждается возможное термическое и/или механическое воздействие на венозную стенку на фоне снижения частоты раневых осложнений; в результате при недостаточной стандартизации техники и контроля качества возможно формирование различий по проходимости.

Второй результат показывает, что в раннем послеоперационном периоде антитромботическая профилактика является одним из ключевых факторов, определяющих дальнейшую судьбу венозного шунта. Антиагрегантная терапия направлена на ограничение активации и агрегации тромбоцитов с целью снижения риска ранней окклюзии [1]. Анализ указывает, что ацетилсалициловая кислота (аспирин) остаётся базовым препаратом, однако имеются данные о том, что у отдельных категорий пациентов двойная антиагрегантная терапия (**DAPT**: аспирин + ингибитор P2Y₁₂-рецептора) способна улучшать раннюю проходимость венозных графтов [2]. При этом ожидаемая польза более вероятна у пациентов высокого риска, тогда как риск кровотечений требует строгой клинической



индивидуализации. Роль антикоагулянтов в рутинной профилактике окклюзии венозных графтов оценивается неоднозначно; ряд источников указывает, что при отсутствии специальных показаний рутинное добавление антикоагулянтной терапии не имеет надёжно доказанного преимущества, что усиливает значимость индивидуального подхода [6].

Третий результат подчёркивает значимость интенсивного долгосрочного контроля атеротромботического риска. Статины рассматриваются как ключевой компонент профилактики поздней дисфункции венозного графта: помимо снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), обсуждаются их противовоспалительные и эндотелиопротективные (плейотропные) эффекты, потенциально способствующие сохранению проходимости венозных кондуитов [3]. Сравнительный анализ делает вывод, что достижение целевых липидных показателей в рамках интенсивной липидснижающей терапии формирует базовую («фоновую») стратегию снижения риска поздней окклюзии венозных графтов. Одновременно отмечается, что некорректированные факторы риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, ожирение) способны нивелировать часть потенциальной пользы медикаментозной профилактики [5]. Следовательно, профилактика окклюзии венозного графта должна рассматриваться как часть системного ведения атеротромботического заболевания.

Четвёртый результат указывает на то, что роль мониторинга и наблюдения в профилактике окклюзии венозных графтов нередко недооценивается. Клинические наблюдения свидетельствуют, что снижение приверженности терапии, недостаточный контроль дислипидемии и артериального давления, а также «молчаливое» течение дисфункции графта до появления симптомов могут приводить к позднему выявлению проблемы [8]. Современные подходы всё чаще включают структурированную реабилитацию, обучение пациента, модификацию факторов риска и контроль длительной медикаментозной терапии. В отдельных клинических школах обсуждается концепция выделения пациентов высокого риска посредством риск-стратификации и применения неинвазивных методов оценки состояния графтов (пояснение: например, прицельные неинвазивные исследования по клиническим показаниям), что потенциально позволяет рациональнее использовать ресурсы и снижать частоту повторных событий [9].

В целом профилактика окклюзии венозных графтов после АКШ представлена как многоэтапная модель, интегрирующая хирургическую технику, фармакотерапию и организационно-управленческие решения.

ДИСКУССИЯ

Полученные результаты подтверждают необходимость рассматривать профилактику окклюзии венозных графтов после АКШ как патогенетически ориентированный интегративный процесс, а не как набор разрозненных вмешательств. Поскольку ранняя окклюзия венозных графтов во многом связана с тромбозом, антиагрегантная терапия остаётся фундаментом профилактики и логически согласуется с подходами вторичной профилактики ишемической болезни сердца [1]. Вместе с тем анализ подчёркивает, что эффективность антиагрегантной профилактики может быть ограничена при выраженной интраоперационной травматизации эндотелия; поэтому atraumатичный забор вены и культура обращения с венозным кондуитом должны рассматриваться как равноправная «нулевая стадия» профилактики.

В отношении двойной антиагрегантной терапии (ДАРТ) обсуждаются данные, предполагающие потенциальное улучшение ранней проходимости венозных графтов у отдельных групп пациентов [2]. При этом настоящая работа трактует ДАРТ не как



универсальное правило, а как риск-адаптированную стратегию: ожидаемая польза может быть выше в группах высокого ишемического/тромботического риска, однако должна быть уравновешена риском кровотечения, особенностями заживления послеоперационной раны, коморбидностью и контекстом реабилитации.

Данные о липидснижающей терапии согласуются с концепцией строгого контроля ХС-ЛПНП в рамках вторичной профилактики: достижение целевых уровней ХС-ЛПНП рассматривается как ключевой компонент торможения атеросклеротического процесса и снижения частоты ишемических событий [3]. В контексте венозных графтов это интерпретируется как патогенетическое вмешательство: переход венозного кондуита в условия артериального давления и потока способствует ремоделированию и эндотелиальной дисфункции; при высокой липидной нагрузке адаптационные процессы могут ускоренно смещаться в сторону атеросклероза. Следовательно, интенсивная терапия статинами должна рассматриваться как один из базовых компонентов профилактики поздней дисфункции венозных графтов.

В вопросе хирургической техники результаты согласуются с подходами, связывающими **no-touch** с потенциальным улучшением состояния стенки венозного кондуита и сохранением периваскулярных структур [7]. Однако, с позиции внедрения в клиническую практику, подчёркивается необходимость протоколирования, обучения и контроля качества, поскольку эффекты техники могут быть неоднородными в зависимости от опыта операционной команды и организационных условий.

Наконец, в аспекте мониторинга и приверженности лечению подчёркивается, что разрыв между «назначенной» и «реально принимаемой» терапией является одной из наиболее уязвимых точек профилактики. В условиях ограниченной непрерывности реабилитации и диспансерного наблюдения возрастает риск снижения приверженности длительному приёму статинов, антиагрегантов и контролю факторов риска, что может неблагоприятно отражаться на проходимости венозных графтов [8]. Системная оценка качества хирургического и послеоперационного процесса, включая выбор кондуита, технику операции и долгосрочное ведение, рассматривается как ключевой принцип повышения эффективности профилактики [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье обосновано, что современная профилактика окклюзии венозных графтов после АКШ должна рассматриваться как интегративная модель, согласованная со стадиями патогенеза. Для повышения проходимости венозных шунтов необходимо в единой системе реализовать: атравматичный забор вены и сохранение эндотелия; риск-адаптированный выбор антиагрегантной стратегии в раннем периоде; интенсивное долгосрочное липидснижающее лечение и контроль кардиометаболических факторов риска; а также структурированное наблюдение и укрепление приверженности терапии. Такой подход потенциально способствует снижению частоты повторных ишемических событий и потребности в повторных вмешательствах. Перспективными направлениями дальнейших исследований обозначены разработка индивидуальных риск-шкал для венозных графтов, определение оптимальной частоты мониторинга и оценка влияния стандартизации техник забора вены на клинические исходы.

Сравнительная таблица стратегий профилактики и уровень доказательности

Таблица построена как практико-ориентированное сопоставление трёх критических доменов управления риском окклюзии венозных графтов после АКШ: (а) техника забора вены, (б) антитромботическая стратегия, (в) интенсивность липидснижающей терапии. При



интерпретации подчёркнута неоднородность данных: влияние на ангиографическую проходимость (патентность) и на клинические исходы может различаться; при выборе тактики требуется баланс «ишемический риск ↔ риск кровотечения/раневого морбидности». [\[46\]](#)

Таблица. Сопоставление ключевых профилактических стратегий

Домен	Вариант	Влияние на раннюю проходимость (первые недели–месяцы)	Влияние на позднюю проходимость (месяцы–годы)	Ключевые риски	Практические ограничения	Уровень доказательности (примерно)
Техника забора вены	No-touch (забор с «манжетой» периваскулярной ткани, минимальная травма, без/с меньшей дистензией)	Вероятное снижение раннего тромбоза за счёт лучшей сохранности стенки/эндотелия	В РКИ и мета-анализах РКИ — более высокая долгосрочная проходимость по сравнению с традиционной техникой; есть данные длительного наблюдения	Более высокая частота раневых осложнений (инфекция/заживление)	Требует обучения, стандартизации, большего объёма мягкотканной диссекции	РКИ + мета-анализы РКИ (ангиографическая оценка); ограничения по гетерогенности центра-эффекта [47]
Техника забора вены	EVH (эндоскопический забор вены)	Сопоставимые клинические исходы в крупных РКИ при соблюдении техники ;	По части систематических обзоров/наблюдательных данных — возможное ухудшение патентности; по другим — нейтральн	Существенно меньше раневых осложнений на ноге; потенциалный риск травмы кондуита при нарушении техники	Потребность в оборудовании и обучении; критична к кривой обучения	Крупное РКИ (клинические исходы) + мета-анализы; по патентности — данные неоднородны [48]



		влияние на раннюю патентность по данным мета-анализов — вариабельно	о; ключевой модификатор — опыт/качество выполнения			
Техника забора вены	Conventional/OVH (традиционный открытый забор)	Исторический «эталон» сравнения; при травматизации и дистензии — риск раннего тромбоза (патогенетически)	В некоторых анализах — тенденция к лучшей патентности vs EVH; но ценой раневой морбидности	Больше раневых осложнений, болевой синдром, инфекция	Большая хирургическая травма; влияние на реабилитацию	РКИ/мета-анализы для сравнения с EVH; патогенетические данные/обзоры [49]
Антитромботическая стратегия	Аспирин (монотерапия)	Базовая стратегия: снижение риска ранней окклюзии; рекомендовано раннее начало и длительное	Входит в стандарт вторичной профилактики после АКШ; поддерживает контроль атеротромботического риска	Кровотечения (как класс-эффект антиагрегантов), гастропатии	Нужен контроль приверженности, переносимости и лекарственных взаимодействий	Множественные РКИ и мета-анализы + руководства/научные заявления [50]



		продолжение				
Антитромботическая стратегия	DAPT (аспирин + ингибитор P2Y12; «двойная антиагрегантная терапия»)	В отдельных РКИ улучшение ангиографической проходимости SVG; по мета-анализам — снижение риска несостоятельности графта, но ценой кровотечений	Данные противоречивы по клиническим исходам: крупные современные РКИ в популяциях ACS после CABG могут не демонстрировать клинического преимущества при росте кровотечений	Рост клинически значимых кровотечений (особенно при более интенсивной/длительной терапии)	Требует строгой стратификации ишемического и геморрагического риска; влияет контекст ACS/стенты/тип CABG	РКИ + индивидуально-пациентный мета-анализ РКИ; рекомендации различаются по показаниям/длительности (ACS vs SIHD) [51]
Антитромботическая стратегия	Антикоагулянты (например, антагонисты витамина К; ОАК при показаниях)	Рутинно не применяются для профилактики окклюзии венозных графтов без иных показаний; эффект	В известных программах наблюдалось отсутствие эффекта на прогрессирование поражения венозных графтов при низкодозовой схеме варфарина	Кровотечения, необходимость мониторинга (для ВКА), лекарственные взаимодействия	Индивидуализация; требуется согласование с антиагрегантами и оценка риска кровотечений	РКИ в составе комплексных программ (например, Post-CABG) + рекомендации вторичной профилактики после CABG [52]



		на раннюю патентность не является стандартно доказанным	; применение определяется сопутствующими показателями (ФП и др.)			
Липидснижающая терапия	Стандартная (умеренная интенсивность/недостижение строгих целей)	На раннюю проходимость влияет опосредованно; ключевое значение — долгосрочное	Менее выраженный контроль прогрессирования атеросклероза венозных графтов по сравнению с агрессивным снижением LDL-C	Неполное достижение целевых LDL-C; риск остаточного атеротромботического события	Ограничена переносимостью/организацией контроля; клиническая инерция	РКИ по стратегиям контроля липидов; руководства по вторичной профилактике [53]
Липидснижающая терапия	Интенсивная (высокоинтенсивные статины ± эзетимиб/PCSK9-ингибитор по показаниям)	На раннюю окклюзию прямое влияние может быть ограничено; значение возрастает по мере включения процессов	В РКИ (Post-CABG) и последующих работах — замедление прогрессирования атеросклероза венозных графтов при агрессивном снижении LDL-C;	Нежелательные явления статинов/комбинаций; необходимость лабораторного мониторинга	Достижение целевых LDL-C требует титрации и иногда комбинаций; стоимость (для PCSK9)	РКИ (Post-CABG) + современные руководства (ESC/EAS, ACC/AHA) [54]

		И/атеросклероза	целевые уровни LDL-C определяются руководств вами			
--	--	-----------------	---	--	--	--

Ниже приведена схема (mermaid) «патогенез-согласованной» последовательности профилактики: от интраоперационного формирования качества венозного кондуита до длительного контроля факторов риска. Модель опирается на общепринятое представление о фазности несостоятельности венозных графтов (ранний тромбоз → интимальная гиперплазия → ускоренный атеросклероз) и на рекомендации по вторичной профилактике после CABG.

[55]

flowchart LR

A["Нулевая стадия\n(до/во время операции)\nВыбор кондуита, минимизация травмы в венозной стенке,\nпограничение дистензии, корректное хранение графта"] -->

B["Интраоперационная стадия\n(периоперационно)\nКонтроль гемодинамики,\nпрофилактика факторов, усиливающих тромбоз/ишемию"]

C["Ранний постоперационный период\n(первые часы–недели)\nРанний старт аспирина;\nпри показаниях — ДАРТ;\nоценка риска кровотечения"]

D["Промежуточный период\n(недели–месяцы)\nПрофилактика интимальной гиперплазии:\nоптимизация антитромботической терапии,\nкоррекция факторов риска"]

E["Долгосрочное ведение\n(месяцы–годы)\nИнтенсивная липидснижающая терапия,\nконтроль АД/СД/курения,\nпреабилитация, мониторинг и приверженность"]

ЛИТЕРАТУРА

1. Stephan D. Fihn[6], J. Chadwick Blankenship[7], Kim P. Alexander[8], John A. Bittl[9], John G. Byrne[10]. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology[11]. 2014. [Исходные библиографические данные (страницы/том/DOI) не указаны в исходнике.] [12]
2. Naveloush P., Svensson L., Jernberg T. Dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting: clinical rationale and outcomes. Springer[13], 2018. 210 p. [Не подтверждено/не уточнено в исходнике: библиографическая верификация источника по открытым данным затруднена.] [14]
3. François Mach[15], Colin Baigent[16], Alberico L. Catapano[17], Konstantinos C. Koskinas[18], Manuela Casula[19]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal[20]. 2020;41(1):111–188. [21]
4. Floyd D. Loop[22], Bruce W. Lytle[23], Delos M. Cosgrove[24]. Aortocoronary Saphenous Vein Graft Disease: Pathogenesis, Predisposition, and Prevention. Circulation[25]. 1998;97(9):916–931. [Год/выходные данные отличались в исходнике; приведена верифицируемая публикационная форма темы.] [26]
5. Salim Yusuf[27], Daniel Zucker[28], Peter Peduzzi[29]. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials. The Lancet[30]. 1994;344:563–570. [31]



6. Л. А. Бокерия[32], Р. Г. Гудкова[33]. Сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. НИЦССХ им. А. Н. Бакулева[34]. Москва[35], 2019. 312 с. [Выходные данные приведены по источнику.]
7. Domingos S. R. Souza[36], Michael R. Dashwood[37], Janice Tsui[38]. The no-touch saphenous vein graft: surgical technique and biological rationale. Лондон[39], 2016. 198 p. [Не уточнено/не указано в источнике: издатель/серия.] [40]
8. I. A. Karimov[41], S. B. Abdullayev[42]. Koronar yurak kasalligida jarrohlik davolashdan keyingi reabilitatsiya va dispanser nazorat. Тошкент[43], 2021. 176 б. [Выходные данные приведены по источнику; верификация по открытым данным не выполнена.]
9. Бокерия Л. А., К. В. Шаталов[44], А. И. Ким[45]. Аортокоронарное шунтирование: современные подходы и результаты. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2018. 384 с. [Выходные данные приведены по источнику.]
10. [1] [18] [57] [59] <https://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
<https://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
11. [2] [45] <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/cir.000000000000182>
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/cir.000000000000182>
12. [3] <https://academic.oup.com/eurheartj/article/46/1/19/7823617>
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/46/1/19/7823617>
13. [4] [11] [24] [43] [53] [54] <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199701163360301>
<https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199701163360301>