

ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: КАКИЕ ВОПРОСЫ РЕШАЕМ?

Карпов Ю. А., Козловская И. Л., Булкина О. С., Лопухова В. В.

В статье освещена роль чрескожного коронарного вмешательства при стабильной ишемической болезни сердца, показана эволюция представлений о его влиянии на прогноз и клинические проявления заболевания, приведены результаты последних исследований, в том числе исследования ORBITA. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, эндоваскулярное лечение улучшает прогноз у больных с поражением ствола левой коронарной артерии и проксимального отдела передней нисходящей артерии, а также при значительной площади миокарда, подвергающегося преходящей ишемии. Чрескожное коронарное вмешательство должно быть проведено у пациентов с сохраняющейся клиникой стенокардии и неудовлетворительным качеством жизни, несмотря на прием оптимальной медикаментозной терапии.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 7–10
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-7-10>

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, стабильная ишемическая болезнь, стенокардия.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Карпов Ю. А.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Козловская И. Л. — к.м.н., н.с., сотрудник, Булкина О. С. — к.м.н., с.н.с., сотрудник, Лопухова В. В. — к.м.н., с.н.с., сотрудник.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yuri_karpov@inbox.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, FFR — фракционный резерв кровотока, iFR — моментальный резерв кровотока.

Рукопись получена 26.02.2018

Рецензия получена 26.02.2018

Принята к публикации 28.02.2018

PERCUTANEOUS INTERVENTION IN STABLE ANGINA: WHAT ISSUES DO WE SOLVE?

Karpov Yu. A., Kozlovskaya I. L., Bulkina O. S., Lopukhova V. V.

In the article, a role of percutaneous intervention discussed in stable ischemic disease of the heart, and an evolution presented of the perspectives on its influence on prognosis and clinical presentation of the disease. The results provided, of recent trials, including the ORBITA. According to current clinical guidelines, endovascular treatment does improve prognosis in patients with the left coronary artery stem lesion and proximal left descending artery lesion, as in a significant area of damaged myocardium involved in temporary ischemia. Percutaneous coronary intervention should be done in patients with continued clinical presentation of angina and non-satisfactory life quality regardless the optimal medication treatment.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 7–10

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-7-10>

Key words: percutaneous coronary intervention, stable ischemic disease, angina pectoris.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Прошло ровно 40 лет с того момента, когда Андреас Грюнтциг выполнил первое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В настоящее время в мире ежегодно проводится около 500 тысяч операций баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий по поводу стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), из них в России — не менее 50 тысяч. Первичная ЧКВ у больных острым коронарным синдромом (ОКС), особенно, с элевацией сегмента ST, является очень эффективной, жизнеспасающей процедурой [1]. Менее определена роль ЧКВ в лечении пациентов со стабильным течением ИБС, которое преследует две основные задачи: улучшение прогноза и уменьшение выраженности стенокардии, улучшение качества жизни. С развитием и внедрением новых технологий ЧКВ проблема выбора между радикальной и консервативной тактикой ведения пациентов становится все более актуальной.

Влияние ЧКВ на прогноз. До настоящего времени считалось, — и это мнение записано в клинических рекомендациях по лечению стабильной ИБС как Аме-

риканского, так и Европейского общества кардиологов, — что улучшение прогноза при реваскуляризации достигается у следующих групп больных: с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА); при трехсосудистом поражении коронарного русла, со снижением глобальной сократимости миокарда; при двухсосудистом поражении коронарного русла, если одно из поражений включает проксимальный отдел передней нисходящей артерии (ПНА); при проксимальном поражении ПНА; при значительной зоне ишемизированного миокарда, выявляемой при нагрузочном тестировании (>10% миокарда), при высоком риске осложнений у больного по результатам неинвазивного обследования [2, 3]. При однососудистом поражении, а также при двух- и трехсосудистом поражении коронарного русла, при риске по шкале SYNTAX, оцениваемом в пределах 22 баллов, выполнение ЧКВ имеет класс рекомендаций I [2].

Отсутствие значимых различий по влиянию на прогноз ЧКВ и оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) было показано в первых контролируемых

исследованиях (COURAGE, MASS, MASS-2), а также в ряде других, в которых инвазивное лечение состояло в проведении баллонной ангиопластики с имплантацией голометаллических стентов. Следует отметить, что у части пациентов с многососудистым поражением коронарного русла в этих исследованиях не достигалась полная реваскуляризация [4-8]. Различий в выживаемости не было не только на протяжении нескольких лет после включения в исследования, но при более длительных сроках наблюдения. Повторный анализ выживаемости пациентов, принимавших участие в исследовании COURAGE, первоначально рандомизированных в группы ЧКВ и ОМТ, через 15 лет различий между группами также не выявил [9].

Вместе с тем, с совершенствованием технологии эндоваскулярного лечения стали появляться данные, свидетельствующие об улучшении прогноза при проведении ЧКВ при стабильной ИБС. Мета-анализ 95 исследований (93553 случаев), проведенный в 2014г, показал, что при применении стентов с лекарственным покрытием первого поколения (Taxus, Cypher, Endeavor) наметилась тенденция к снижению смертности, а при имплантации стентов с лекарственным покрытием второго поколения (Xience, Promus, Resolute) эта тенденция достигла уровня статистической значимости, причем снижение смертности в группе ЧКВ по сравнению с консервативным лечением составляло 25-35%, в зависимости от типа стента [10]. Однако мета-анализ имел значимое ограничение — относительно небольшое количество прямых сравнений эффективности ЧКВ с использованием стентов нового поколения на фоне ОМТ с группой первоначально получавших ОМТ.

В исследовании FAME-2 было включено 888 пациентов (из запланированных 1632 — прекращено досрочно в связи с получением достаточного объема данных); значимость стеноза оценивалась по фракционному резерву кровотока (FFR), период наблюдения составил 2 года. По его результатам, в группе ЧКВ в сочетании с ОМТ, в том числе при однососудистом поражении коронарного русла, было достоверно меньше число смертей и госпитализаций по поводу инфаркта миокарда (ИМ) или с целью плановой повторной реваскуляризации, по сравнению с группой только ОМТ (4,3% против 12,7%). Таким образом, ЧКВ, возможно, способствует улучшению прогноза даже при умеренной зоне преходящей ишемии миокарда ЧКВ [11]. Основным ограничением исследования явилось отсутствие неинвазивной верификации ишемии: размер зоны ишемии не оценивался по данным предварительного нагрузочного тестирования, поэтому положительный результат мог быть связан с участием больных с большой зоной ишемии.

В мета-анализе 2015г, включившем исследования FAME 2 и SWISS 2 при наблюдении больных в среднем в течение 3 лет после рандомизации также было отмечено достоверное снижение смертности в группе инвазивного лечения [12].

Исследования, посвященные проблеме целесообразности и эффективности ЧКВ при стабильной ИБС, продолжают. В настоящее время идет включение пациентов в исследование ISCHEMIA (включено более 5000 пациентов со стабильной ИБС, планируемый срок наблюдения составляет 3,5 года). Возможно, его результаты позволят по-новому оценить показания к проведению ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС.

Влияние ЧКВ на клиническую симптоматику. В соответствии с ныне действующими клиническими рекомендациями, именно устранение симптомов при недостаточной эффективности антиангинальной терапии является основной целью проведения ЧКВ при стабильной ИБС [2, 3].

Клиническая эффективность антиангинальной моно-, а затем комбинированной медикаментозной терапии в лечении стенокардии изучена в целом ряде контролируемых исследований. Было показано, что продолжительность нагрузочной пробы, по сравнению с плацебо, при монотерапии бета-блокаторами увеличивалась примерно на 70 сек, антагонистами кальция — на 46 сек (исследование IMAGE), ранолазином — на 70 сек (исследование MARISA), ивабрадином — на 48-55 сек [13-15].

Присоединение к лечению второго препарата не приводит к удвоению прироста времени нагрузки, он составляет около 10-20%. В частности, присоединение ранолазина к бета-блокатору либо антагонистам кальция приводило к увеличению продолжительности нагрузки максимально на 79,1 сек (исследование CARISA) [16].

Следует отметить, что во всех ранее упоминавшихся исследованиях по изучению влияния ЧКВ на прогноз, независимо от последующего течения заболевания, локализации стенозов, степени поражения коронарного русла, ЧКВ имело преимущество перед ОМТ в отношении устранения синдрома стенокардии и увеличения толерантности к физической нагрузке в сравнении с собственно ОМТ.

Эффективность ЧКВ и ОМТ в лечении стенокардии в этих клинических исследованиях оценивалась по-разному: по изменению ФК стенокардии, суммарного балла по опросникам качества жизни, количеству приступов стенокардии в неделю, динамике общей продолжительности нагрузочного теста (мин, сек), а также достигнутой мощности (Вт, МЕТ), максимальной достигнутой ЧСС.

Первое сопоставление результатов ангиопластики (105 пациентов) с антиангинальным лечением (107 пациентов) при стабильной ИБС было проведено в ходе исследования АСМЕ еще в 1994г [17]. При однососудистом поражении коронарного русла баллонирование оказалось более эффективным: через 6 месяцев от момента рандомизации в группе ЧКВ было достоверно больше больных без ангинозных болей (64% против 46%), средний прирост продолжи-

тельности нагрузочной пробы в группе инвазивного лечения составил 2,1 мин (против 0,5 мин).

В исследованиях SWISS и SWISS II общая достигнутая мощность после ЧКВ (на фоне лечения аспирином и статинами, без антиишемической терапии) возросла, соответственно, на 20% и 26% против 2% и 7% в группе ОМТ (аспирин, статины, противоишемические препараты) [18].

В исследовании COURAGE преимущество ЧКВ в сочетании с ОМТ над консервативным лечением в устранении стенокардии было выявлено по данным Сиэтлского опросника стенокардии и сохранялось в течение 2 лет. В исследовании FAME 2 уменьшение ФК стенокардии в группе ЧКВ (с имплантацией стента с лекарственным покрытием второго поколения на фоне современной многокомпонентной ОМТ) встречалось в несколько раз чаще, по сравнению с группой только консервативного лечения.

Исследование ORBITA: еще раз об эффективности ЧКВ в устранении стенокардии. В ноябре 2017г были опубликованы результаты многоцентрового (5 центров в Великобритании) исследования ORBITA, которое, по выражению одного из экспертов проф. Роберта Харрингтона, “породило больше обсуждений, чем было включено больных”.

В исследование было включено 230 пациентов с ИБС, преимущественно с II и III ФК стенокардии и гемодинамически значимым (>70%) однососудистым поражением коронарного русла [19]. Период оптимизации лечения продолжался в течение 6 недель. Интенсивная коррекция терапии осуществлялась три раза в неделю планоно, а также по требованию в режиме 24/7. В среднем каждый пациент к моменту окончания оптимизации лечения получал 2 антиангинальных препарата. После оптимизации терапии и предварительного тестирования больные были рандомизированы в группы ЧКВ с ОМТ и имитации ЧКВ с ОМТ (группа “плацебо”). Рандомизация осуществлялась с помощью автоматизированной онлайн-системы, двойным слепым способом. Лечащим врачам и пациентам результаты распределения были неизвестны на протяжении всего исследования.

Исходно средняя площадь стеноза составила 84%, фракционный резерв кровотока (FFR) — 0,69, моментальный резерв кровотока (iFR) — 0,76; после вмешательства FFR — 0,90, iFR — 0,95.

Пациенты обеих групп продолжали получать подобранную терапию в полном объеме и после рандомизации, в течение всего периода наблюдения (6 недель). Анкетирование с заполнением опросников по симптомам, стресс-тест с физической нагрузкой и стресс-эхокардиография с добутамином проводились перед рандомизацией и через 6 недель после процедуры. При проведении стресс-теста основным показателем считалась общая продолжительность пробы (до развития критериев прекращения — появ-

ления симптомов, значимой ишемической депрессии сегмента ST, повышения АД, развития нарушений ритма сердца) — первичная конечная точка; кроме того, учитывалось время до снижения сегмента ST на 1 мм, индекс Дьюка, суммарный индекс подвижности стенок в покое и при нагрузке, пиковое потребление кислорода, — вторичные конечные точки.

Достоверных различий по изменению ФК, а также по первичной конечной точке, приросту продолжительности нагрузочного теста (28,4 против 11,8 сек, $p=0,2$), отмечено не было, однако при проведении добутаминовой стресс-эхокардиографии в группе ЧКВ индекс сократимости миокарда улучшился значительно в большей степени, по сравнению с плацебо-вмешательством (разница — 0,07, $p<0,0001$).

Двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн исследования дал авторам основание связать отсутствие достоверных различий между группами ЧКВ и имитации ЧКВ с эффектом плацебо у пациентов, которым вмешательство не проводилось. Таким образом, эффективность ЧКВ в лечении стенокардии у пациентов с однососудистым поражением, получающих комбинированную противоишемическую терапию, ставится под вопрос, а устранение стенокардии после ЧКВ, наблюдаемое в рутинной клинической практике, связывается с эффектом плацебо.

Другое возможное объяснение полученного результата заключается в том, что количество включенных пациентов рассчитывалось с целью обнаружить различие в 30 сек, а фактический прирост продолжительности стресс-теста составил 28 сек в группе ЧКВ и 11 сек в группе ОМТ.

Кроме того, динамика ЭКГ в течение первого месяца после интервенционного лечения не является идеальным методом оценки эффективности вмешательства, т.к. описаны изменения сегмента ST-T, отражающие микроэмболизацию, нивелирующиеся при более длительном наблюдении. Эти соображения подтверждаются достоверно лучшими показателями повторной добутаминовой стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в группе эндоваскулярного лечения, сокращением площади ишемизированного миокарда при физической нагрузке. Обращает внимание тенденция к большему снижению ФК стенокардии в группе ЧКВ по данным Сиэтлского опросника, не достигающая критериев статистической достоверности (также, возможно, по причине недостаточной выборки).

При рассмотрении исходной ангиографической характеристики включенных пациентов создается впечатление, что среди подвергшихся ЧКВ преобладали пациенты с поражением проксимальных сегментов, а в группе ОМТ — дистальных. Учитывая, что верхние квартили FFR превышают 0,80 (0,82 — см. статью), в действительности не все изучаемые стенозы были гемодинамически значимыми, что также могло нивелировать различия.

Примечательна тенденция к более активному медикаментозному лечению в группе ОМТ, в которой чаще назначались препараты второго ряда — никорандил ($p=0,021$) и ранолазин ($p=0,079$), который в монотерапии способствовал увеличению продолжительности нагрузочного теста более, чем на 1 мин.

Экспертами обсуждается еще одна возможная причина полученных в исследовании результатов — относительно небольшой период наблюдения. Следует отметить, что 6 недель — срок, достаточный для достижения максимально возможного эффекта ОМТ, однако, как уже обсуждалось ранее, недостаточный для оценки антиишемического влияния ЧКВ.

Кроме того, достижение полного клинического эффекта при приеме двух препаратов (преимущественно бета-блокатора и антагониста кальция), в том числе, повлекшее выход пациентов из исследования на этапе оптимизации, может говорить об относительно благоприятном течении ИБС в наблюдаемой группе больных. Действительно, минимальная продолжительность нагрузки составила 8 мин, следовательно, пациентов с низкой толерантностью к физической нагрузке среди участников исследования не было. Это соображение также не позволяет в полной мере экстраполировать результаты ORBITA на всех пациентов с ИБС.

Другой аспект проблемы заключается в том, что с увеличением исходного объема лечебных меропр-

ятий дополнительные воздействия приводят к меньшему приросту эффективности: наибольшее увеличение продолжительности нагрузочного теста наблюдалось при назначении монотерапии на чистом фоне или при выполнении ЧКВ на чистом фоне.

Однако в реальной практике важно оценивать не только относительные, но и абсолютные величины, соотношение пользы и риска, выраженность ишемии и объем ишемизированного миокарда. Выбор тактики ведения должен осуществляться с учетом конкретной клинической ситуации у данного больного, и по-прежнему остается прерогативой лечащего врача.

Таким образом, в действительности опыт данного исследования явно не “забывает крышку гроба стентированию при стабильной стенокардии”, как провокационно озаглавили свой редакторский комментарий Д. Браун и Р. Редборг [20], но показывает, что интенсивное наблюдение, динамичная коррекция антиангинальной терапии позволяют добиться значительных успехов в устранении стенокардии. А в случае недостаточного эффекта ОМТ по повышению качества жизни при стабильной стенокардии должно быть выполнено ЧКВ, решение о котором должно приниматься консилиумом в составе лечащего врача, инвазивного специалиста и сердечно-сосудистого хирурга с учетом мнения пациента, как это записано в клинических рекомендациях сегодня.

Литература

- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*; 2018 (39): 119-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- 2012 American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/ American College of Physicians/American Association for Thoracic Surgery/ Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions/Society of Thoracic Surgeons guideline for the diagnosis and management of patients with SIHD. *Circulation*. 2012; 126 (25): e354-471. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J*. 2014; 35 (37): 2541-619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Investigators C. 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.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Group CTR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356 (15): 1503-16.
- Coronary angioplasty vs. medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350 (9076): 461-8.
- Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122 (10): 949-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669.
- Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (2): 232-40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855.
- Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 2015; 373 (20): 1937-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1505532.
- Windecker S, Storteky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859
- De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1208-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758.
- Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1194-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.556
- Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 311-8.
- Borer JS, Fox K, Jaillon P, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
- Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375-82.
- Sendón JL, Lee S, Cheng ML, Ben-Yehuda O; CARISA study investigators. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19: 952-9. DOI: 10.1177/2047487312450133
- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, for the Veterans Affairs ACME Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 2; 326: 10-6.
- Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1985-91.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al., on behalf of the ORBITA investigators. 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.
- Brown DL, Redberg RF. Last nail in the coffin for PCI in stable angina? *Lancet*. 2018; 391 (10115): 3-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32757-5.