

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-3819

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца после исследования ISCHEMIA

Берштейн Л. Л., Збышевская Е. В., Гумерова В. Е.

Хотя реваскуляризация миокарда является одним из наиболее изученных видов вмешательств в медицине, в кардиологическом сообществе продолжается острая дискуссия о целесообразности и показаниях к ее проведению у лиц со стабильной ишемической болезнью сердца (хроническим коронарным синдромом). Недавно завершено исследование ISCHEMIA является крупнейшим современным исследованием сравнения консервативной и инвазивной стратегии у этой категории пациентов. В статье обсуждается целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза в свете результатов исследования ISCHEMIA.

Ключевые слова: хронический коронарный синдром, реваскуляризация, исследование ISCHEMIA.

Отношения и деятельность. Субгрант по гранту U01HL105907 Министерства здравоохранения и социальных служб, Службы здравоохранения, Национальных институтов здравоохранения/Национального института заболеваний сердца, легких и крови США от 22.07.2011 на проведение многоцентрового, многонационального клинического исследования "Международное исследование сравнительной эффективности для здоровья при медикаментозном и инвазивном подходах" ISCHEMIA.

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Берштейн Л. Л.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9444-159X, Збышевская Е. В. — к.м.н.,

доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-2565-3548, Гумерова В. Е. — аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-2805-3748.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
leonid.bershtein@szgmu.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККТА — компьютерная коронарная томографическая ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, НС — нестабильная стенокардия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ОР — отношение рисков, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФВ — фракция выброса, ФРК/МПК — фракционный/моментальный резерв кровотока, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии.

Рукопись получена 02.04.2020

Рецензия получена 05.04.2020

Принята к публикации 07.05.2020



Для цитирования: Берштейн Л. Л., Збышевская Е. В., Гумерова В. Е. Целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца после исследования ISCHEMIA. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3819. doi:10.15829/1560-4071-2020-3819

Rationale for revascularization to improve prognosis in stable coronary artery disease: the data from ISCHEMIA trial

Bershtein L. L., Zbyshevskaya E. V., Gumerova V. E.

Although myocardial revascularization is one of the most studied types of medical interventions, there is a heated discussion in cardiology about the feasibility and indications for it in patients with stable coronary artery disease (chronic coronary syndrome). The recently completed ISCHEMIA trial is the largest current study comparing conservative versus invasive strategies in this category of patients. The article discusses the rationale for revascularization to improve prognosis according to the ISCHEMIA trial.

Key words: chronic coronary syndrome, revascularization, ISCHEMIA trial.

Relationships and Activities. Subgrant under the grant U01HL105907 of the Department of Health and Human Services, Health Service, National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute of the United States of 22.07.2011 for a multicenter, multinational clinical study "International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches" — ISCHEMIA.

Реваскуляризация миокарда — один из наиболее изученных видов вмешательств в медицине. Так, при написании соответствующих Европейских рекомендаций [1] было проанализировано 100 рандомизиро-

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Bershtein L. L.* ORCID: 0000-0002-9444-159X, Zbyshevskaya E. V. ORCID: 0000-0002-2565-3548, Gumerova V. E. ORCID: 0000-0003-2805-3748.

*Corresponding author:
leonid.bershtein@szgmu.ru

Received: 02.04.2020 **Revision Received:** 05.04.2020 **Accepted:** 07.05.2020

For citation: Bershtein L. L., Zbyshevskaya E. V., Gumerova V. E. Rationale for revascularization to improve prognosis in stable coronary artery disease: the data from ISCHEMIA trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3819. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3819

ванных клинических исследований с участием 93553 пациентов и 262090 человеко-лет наблюдения.

Недавно завершено исследование ISCHEMIA является крупнейшим современным исследованием

сравнения консервативной и инвазивной стратегии лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). В настоящей статье мы рассмотрим целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза в свете результатов исследования ISCHEMIA.

Содержание действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда

За последние 10 лет были опубликованы многочисленные документы, посвященные роли коронарной реваскуляризации в лечении пациентов с хроническим коронарным синдромом. Наиболее значимые из них — Рекомендации по стабильной ИБС американских кардиологических сообществ (2012г) [2], а также Рекомендации по реваскуляризации миокарда и по хронической ИБС Европейского общества кардиологов (ЕОК) (последние версии от 2018 и 2019гг, соответственно) [3, 4]. Во всех перечисленных документах выделяют 2 группы показаний к реваскуляризации: улучшение ишемических симптомов и улучшение прогноза.

Согласно американским Рекомендациям, показаниями классов I и IIa к реваскуляризации при стабильной ИБС для улучшения прогноза являются:

- анатомические варианты “высокого риска” — незащищенное поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), трехсосудистое поражение, одно- или двухсосудистое поражение с вовлечением проксимальной части передней межжелудочковой артерии (ПМЖА);
- двухсосудистое поражение без вовлечения проксимальной части ПМЖА при наличии провоцируемой ишемии большой площади;
- снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 35-50%;
- анамнез внезапной сердечной смерти при наличии желудочковой тахикардии, опосредованной ишемией.

Подразумеваются поражения $\geq 50\%$ для общего ствола ЛКА и $\geq 70\%$ для других локализаций. При этом речь идет, главным образом, о хирургической реваскуляризации.

Европейские рекомендации по реваскуляризации [3] практически повторяют эти положения. Можно отметить, что в них делается акцент на подтверждение физиологической значимости стеноза, выявленного при ангиографии. Значимым является стеноз $>90\%$ по ангиографии или стеноз 50-90%, если: 1) в этом бассейне кровоснабжения с помощью стресс-теста с визуализацией спровоцирована ишемия площадью $>10\%$ ЛЖ или 2) измерение фракционного/моментального резерва кровотока (ФРК/МРК) дает результат $\leq 0,80$ или $\leq 0,89$, соответственно.

В то же время, в Рекомендациях ЕОК по хроническому коронарному синдрому [4] (табл. 1) показания к реваскуляризации расширяются: целесообразным признается вмешательство при гемодинамически значимом стенозе любой локализации.

Вместе с тем трактовка исследований, на которых базируются эти рекомендации, противоречива. Ряд рекомендаций, особенно, связанных с прогностическим преимуществом аортокоронарного шунтирования (АКШ) у лиц с коронарными поражениями высокого риска и снижением ФВ, основан на данных старых наблюдательных исследований, проводившихся до эпохи современной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [5]. Прогностическое преимущество чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) над ОМТ было показано, главным образом, в исследовании FAME 2, что не получило подтверждения в других исследованиях [6]. При этом достигнуто оно было за счет случаев острого коронарного синдрома (ОКС), не подтвержденных электрокардиограммой/биомаркерами, в отсутствие различий по “твердым” конечным точкам — сердечной смерти/острому инфаркту миокарда (ОИМ)/подтвержден-

Таблица 1

Возможные показания к реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС [3]

Есть симптомы ишемии	
Ишемия подтверждена по стресс-тесту?	
Да	Нет
• При многососудистом поражении: поражения с ФРК $\leq 0,80$ или МРК $\leq 0,89$ • Поражение 1 сосуда	Стеноз $>90\%$ ФРК $\leq 0,80$ или МРК $\leq 0,89$ ФВ $<35\%$ в результате ИБС
Нет симптомов ишемии	
Ишемия подтверждена по стресс-тесту?	
Да	Нет
Площадь провоцируемой ишемии $>10\%$ ЛЖ	Стеноз $>90\%$ ФРК $\leq 0,80$ или МРК $\leq 0,89$ ФВ $<35\%$ в результате ИБС

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРК — моментальный резерв кровотока, ФВ — фракция выброса, ФРК — фракционный резерв кровотока.

Таблица 2

Основные критерии включения и исключения в исследовании ISCHEMIA

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
Возраст ≥ 21 года	Незащищенный стеноз $>50\%$ ствола ЛКА
Умеренная или тяжелая ишемия по стресс-тесту:	Отсутствие обструктивной ИБС ($<50\%$ стеноз во всех крупных эпикардиальных сосудах) давностью <12 мес.
— ОФЭКТ: $\geq 10\%$ ЛЖ	Коронарная анатомия, исключающая проведение ЧКВ или АКШ
— Стресс-ЭхоКГ и кино-MPT: ≥ 3 сегментов	ФВ $<35\%$
— MPT-перфузия: $\geq 12\%$ ЛЖ	Неприемлемый уровень стенокардии, несмотря на максимальную медикаментозную терапию
— ЭКГ-стресс-тест: депрессия ST $>1,5$ мм в >2 отведениях или >2 мм в одном отведении при нагрузке <7 MET и при развитии ангинозных болей	Недавно возникшая стенокардия III класса (CCS), или стенокардия любого класса с быстро прогрессирующим или ухудшающимся течением
	Стенокардия IV класса (CCS)
	ЧКВ/АКШ в последние 12 мес.
	CH NYHA III-IV при включении

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, MPT — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, NYHA — New York Heart Association, CCS — Canadian Cardiovascular Society.

ной нестабильной стенокардии (НС) [7]. Тем не менее, в продленном (5-летнем) наблюдении за когортой FAME 2 [8] удалось показать преимущество ЧКВ в отношении срочной реваскуляризации и спонтанного ОИМ, что и послужило основой действующих Рекомендаций ЕОК. Имеющуюся неоднозначную ситуацию Stone G охарактеризовал в обзоре литературы [9].

Исследование ISCHEMIA (NCT01471522) стало крупнейшим на сегодняшний день сравнительным рандомизированным исследованием инвазивной и консервативной стратегии у пациентов с хронической ИБС. Оно было призвано показать, уступает ли применение только современной ОМТ сочетанию реваскуляризации миокарда и ОМТ в отношении сердечно-сосудистого прогноза и симптомов ишемии и разрешить имеющиеся противоречия.

Дизайн исследования ISCHEMIA [10]

Основные критерии включения и исключения суммированы в таблице 2.

В исследование включались пациенты со стабильной ИБС и положительным стресс-тестом с умеренным или высоким риском (рис. 1). Включенным пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации >60 мл/мин/1,73 м² выполнялась компьютерная коронарная томографическая ангиография (ККТА). Рандомизации подлежали пациенты с обструктивными ($>50\%$) поражениями хотя бы одного основного артериального бассейна, кроме ствола ЛКА (критерий исключения). Данные ККТА анализировались центральной лабораторией и не раскрывались лечащему врачу. Соответствующих критериям пациентов рандомизировали в группы консервативной (CON) или инвазивной (INV) терапии. Пациентам инвазивной группы выполнялась инвазивная коронарография и реваскуляризация методом ЧКВ или



Рис. 1. Дизайн исследования ISCHEMIA.

Примечание: ¹Если eGFR <60 мл/мин, ККТА не выполняется; ²Пациенты с поражением ствола ЛКА или без обструктивной ИБС исключаются из исследования; ³ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККТА — компьютерная коронарная томографическая ангиография, ЛКА — левая коронарная артерия.

АКШ. Тип реваскуляризации определялся по стандартным критериям — с учетом коронарной анатомии, операционного риска, коморбидности, предпочтений врача и пациента [1, 3]. В обеих группах

Таблица 3

Основные исходные характеристики рандомизированных пациентов ISCHEMIA

Параметр	Всего	INV	CON
Возраст при включении (лет)	64 (58-70)	64 (58-70)	64 (58-70)
Женский пол (%)	23	23	22
Артериальная гипертензия (%)	73	73	73
СД (%)	42	41	42
Курение сейчас/в прошлом (%)	12,4/45,0	12,3/44,4	12,4/45,5
Анамнез инфаркта миокарда (%)	19	19	19
ФВ (%) (n=4637)	60 (55-65)	60 (55-65)	60 (55-65)
ХС ЛНП (мг/дл)	83 (63-111)	83 (63-111)	83 (63-109,5)
Анамнез стенокардии	90%	90%	89%
Вид стресс-теста:			
Стресс-тест с визуализацией миокарда (%)	75	75	76
ЭКГ-стресс-тест (%)	25	25	24

Сокращения: СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиография, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии.

проводилась оптимальная медикаментозная терапия согласно стандартам [1, 4].

Кумулятивная первичная конечная точка исследования — сердечно-сосудистая смерть; ОИМ; госпитализация по поводу НС, подтвержденной инструментально/лабораторно; госпитализация по поводу сердечной недостаточности или реанимированной сердечной смерти. Основные вторичные конечные точки: сердечная смерть или ОИМ; качество жизни (по выраженности стенокардии).

Характеристики включенных пациентов [11]

В исследование скринировано 8518 пациентов. Не включено 3339 человек. Основные причины — отсутствие достаточной ишемии по стресс тесту, отсутствие обструктивного коронарного поражения, стеноз ствола ЛКА по ККТА. В итоге было рандомизировано 5179 пациентов, медианный срок наблюдения составил 3,3 (2,2-4,3) года.

Основные исходные характеристики рандомизированных пациентов приводятся в таблице 3. Они соответствуют обычным параметрам участников исследований по ИБС: средний возраст 64 года, ~3/4 составляют мужчины. Высока была доля пациентов с сахарным диабетом >40%. Не имели стенокардии 20,1%, классы стенокардии CCS 1, 2 и 3 были, соответственно, у 26,7%, 48,8% и 4,4% пациентов рандомизированных. По данным ККТА, поражение 1, 2 и 3 сосудов имели, соответственно, 23,3, 31,4 и 45,1% пациентов, в т.ч. поражение проксимальной ПМЖА — 46,8% пациентов.

Медикаментозная терапия и реваскуляризация

В момент включения в исследование “истинную” ОМТ (достижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) <1,8 ммоль/л, прием любо-

го статина, систолическое артериальное давление <140 мм рт.ст., прием аспирина или другого анти-тромбоцитарного препарата или антикоагулянта и отсутствие курения) получали 20% пациентов. В конце наблюдения этот показатель достиг 41%. Для целевого ХС ЛНП эти цифры составили 32 и 59%, соответственно (статины в высокой дозе получали в начале и конце исследования 41 и 66% пациентов, соответственно). 66% пациентов в момент включения и 70% в конце исследования получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II.

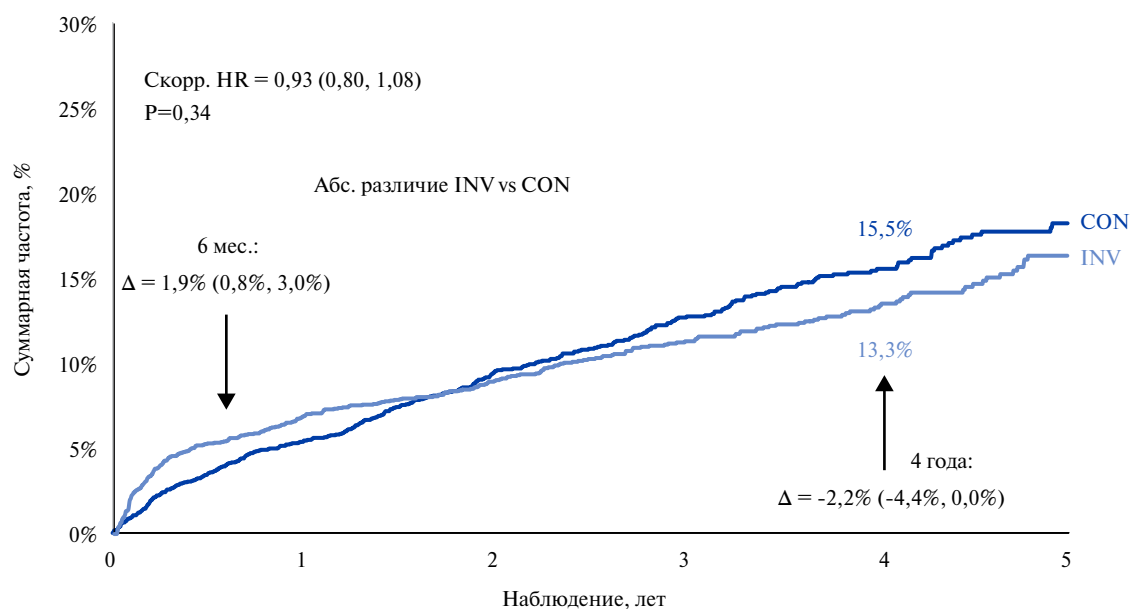
Приверженность назначенной стратегии терапии была достаточно высокой. Реваскуляризация, согласно протоколу, была выполнена 80% пациентов группы INV. Из оставшихся 20% примерно у 2/3 не было гемодинамически значимых стенозов при коронарографии, а еще 1/3 имели диффузное поражение, не подходящее для ЧКВ и АКШ. В группе CON реваскуляризация, которой не предшествовало событие первичной конечной точки, была выполнена за период исследования у 16% пациентов.

По типу реваскуляризации (ЧКВ/АКШ) пациенты распределились в соотношении 74 и 26%. ЧКВ была успешной в 93% случаев. Доля стентов с лекарственным покрытием составила 98%, использовались только эверолимус- и зотаролимус-покрытые стенты. При АКШ доля артериальных, главным образом, маммарных, графтов составила 93%.

Результаты [11, 12]

По окончании наблюдения было зарегистрировано 318/2588 (12,3%) событий первичной конечной точки в инвазивной группе и 352/2591 (13,6%) — в группе консервативного лечения. Таким образом, достоверных различий между группами INV и CON

Первичная конечная точка



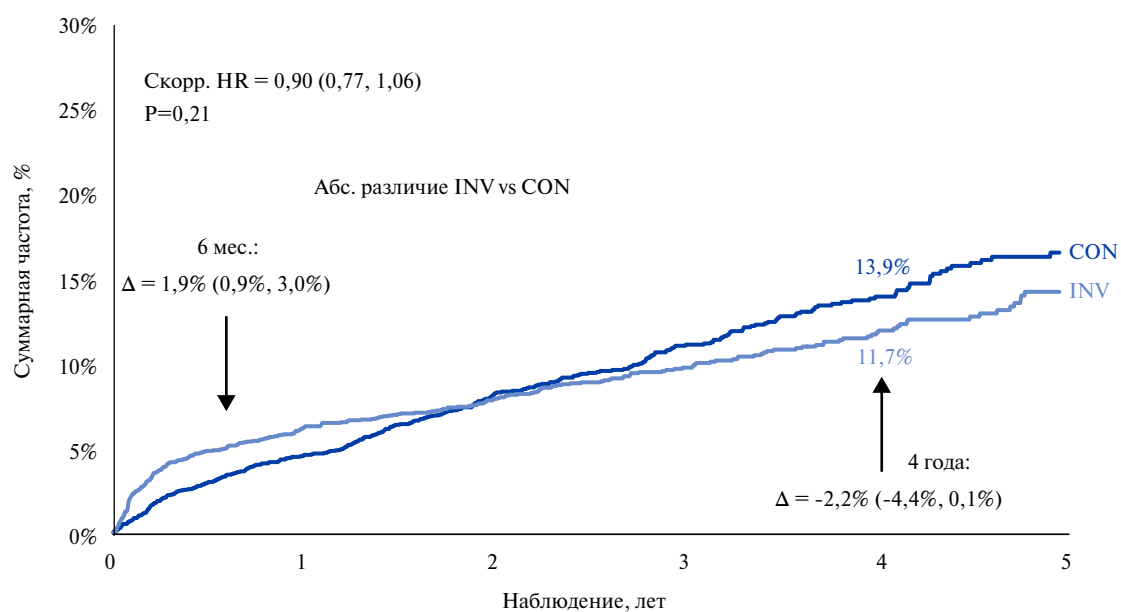
Имеющих риск

CON	2591	2431	1907	1300	733	293
INV	2588	2364	1908	1291	730	271

Рис. 2. Суммарная частота событий первичной конечной точки в инвазивной и консервативной группах.

Сокращения: HR — отношение рисков, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии.

Основная вторичная конечная точка



Имеющих риск

CON	2591	2453	1933	1325	746	298
INV	2588	2383	1933	1314	752	282

Рис. 3. Суммарная частота событий основной вторичной конечной точки в инвазивной и консервативной группах.

Сокращения: HR — отношение рисков, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии.

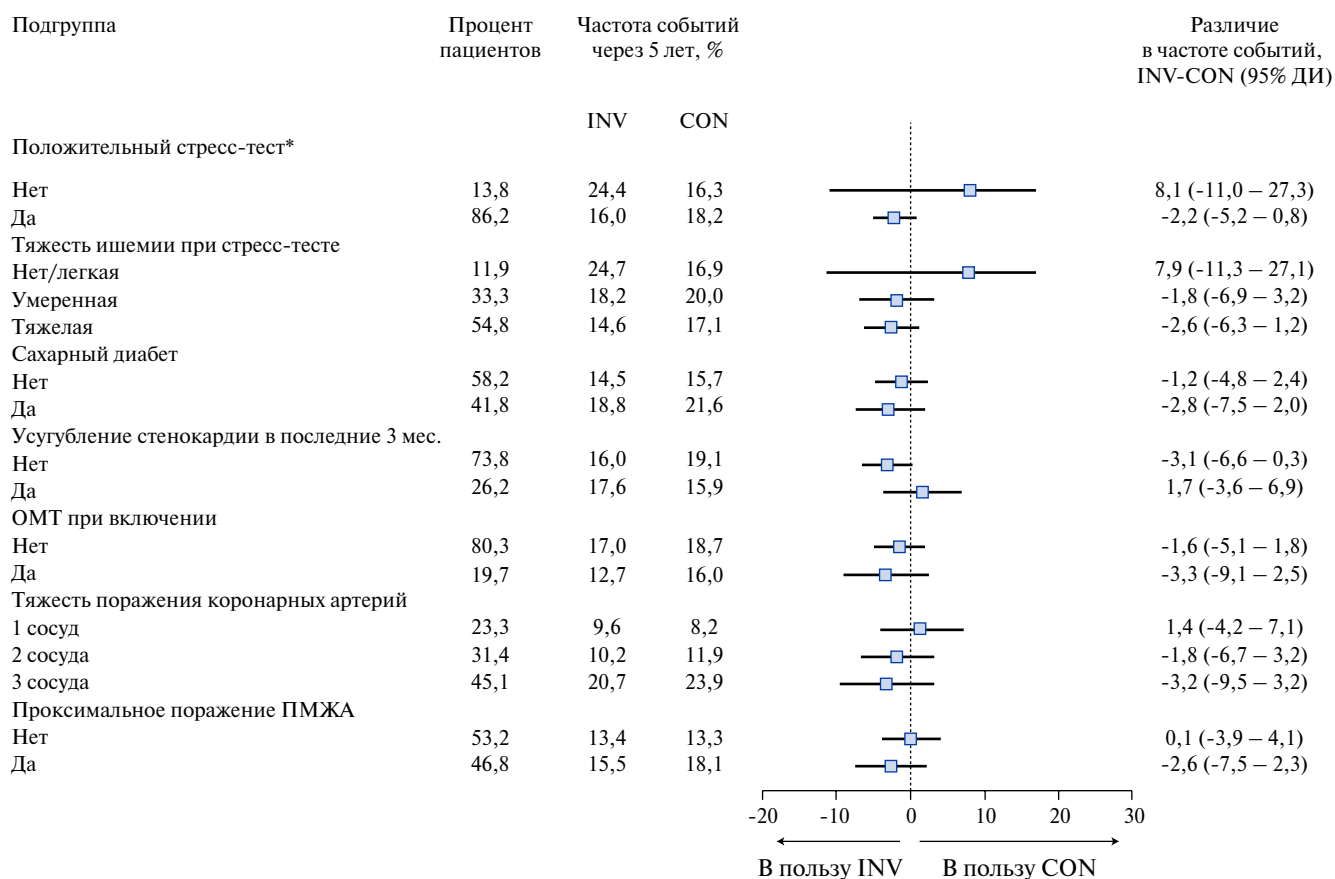


Рис. 4. Влияние стратегии терапии на частоту первичной конечной точки в предварительно выделенных важных подгруппах.

Примечания: *По критериям протокола, оценка центральной лаборатории.

Тяжесть поражения коронарных артерий оценивалась по ККТА, которая была выполнена 3913 (76%) участникам исследования. Значимым считался 50% стеноз. "ОМТ при включении" определялась в соответствии с критериями, описанными в разделе "Медикаментозная терапия и реваскуляризация".

Небольшая часть рандомизированных пациентов не имела критериев положительного теста по данным центральной лаборатории: это причина расхождения между категориями "нет" в подгруппе "Положительный стресс-тест" (13,8%) и категорией "нет/легкая" в подгруппе "Тяжесть ишемии при стресс-тесте" (11,9%).

Сокращения: HR — отношение рисков, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии, ДИ — доверительный интервал, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

не было, скорректированное отношение рисков (ОР) для инвазивной стратегии 0,93 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,80-1,08), $p=0,34$ (рис. 2). Необходимо отметить, что через 6 мес. наблюдения частота событий была выше в группе INV, затем, приблизительно через 2 года произошло их выравнивание, и на момент окончания наблюдения появилась тенденция к большему числу осложнений в группе CON. Событий основной вторичной конечной точки — сердечной смерти или инфаркта миокарда (рис. 3) — было 276 (10,7%) в инвазивной группе и 314 (12,1%) — в группе консервативного лечения, скорректированное ОР 0,90 (95% ДИ 0,77-1,06), $p=0,21$, а характер динамики кривых для событий был таким же, как для первичной конечной точки.

Частота смерти от всех причин в обеих группах была невысокой: 145 (5,6%) в INV и 144 (5,6%) в CON группе, скорректированное ОР 1,05 (95% ДИ 0,83-1,32), $p=0,67$. Не было различий и по суммарной частоте спонтанных и перипроцедуральных ОИМ

между группами: 210 (8,1%) и 233 (9,0%), скорректированное ОР 0,92 (95% ДИ 0,76-1,11), $p=0,38$. При этом спонтанных инфарктов было на 33% меньше в группе INV: скорректированное ОР 0,67 (95% ДИ 0,53-0,87), $p<0,01$. Госпитализаций по поводу НС также было меньше в группе INV: скорректированное ОР 0,50 (95% ДИ 0,27-0,91), $P=0,02$.

Кроме того, был выполнен анализ влияния стратегии терапии на частоту первичной конечной точки в предварительно выделенных важных подгруппах (рис. 4), который продемонстрировал отсутствие преимуществ инвазивной стратегии во всех подгруппах, включая пациентов с тяжелой ишемией по стресс-тесту, поражением трёх сосудов, поражением проксимальной части ПМЖА.

Обсуждение

ISCHEMIA стала наиболее крупным рандомизированным исследованием пациентов со стабильной ИБС, в котором применялись уже современные стан-

дарты медикаментозной терапии, ЧКВ и АКШ. По сравнению с предшествующими исследованиями в этой популяции пациентов, дизайн ISCHEMIA имел ряд важных преимуществ:

- отсутствовал фактор “смещения отбора”: рандомизация происходила в отсутствии информации о результатах КАГ, которая могла влиять на решение о включении пациента в исследование. В результате было включено значительное число пациентов с поражениями высокого риска.

- критерием включения был умеренно или резко положительный стресс-тест. Напротив, в исследовании COURAGE [13], ишемия при нагрузке <5 MET являлась критерием исключения, в результате включенные туда пациенты не были достаточно тяжелыми.

- использовались только стенты с лекарственным покрытием 2 поколения и проводилась оценка ФРК при пограничных поражениях.

- в качестве метода реваскуляризации применялись как ЧКВ, так и АКШ, преимущественно с использованием маммарных шунтов (в COURAGE и FAME 2 — только ЧКВ).

- для диагностики НС требовалось объективное подтверждение, отсутствие которого считается причиной искажения результатов исследования FAME 2 [7].

Таким образом, в исследовании ISCHEMIA было обеспечено включение пациентов высокого риска как по функциональным, так и по анатомическим критериям, а инвазивное лечение проводилось на оптимальном современном уровне. При этом, несмотря на благоприятные условия рандомизированных клинических исследований, к концу наблюдения лишь 41% пациентов получал “истинную” ОМТ, и лишь 59% пациентов — статин в высокой дозе.

Именно в этих условиях получен основной результат исследования: инвазивная стратегия по сравнению с консервативной не приводила в течение 3,3 лет наблюдения к снижению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ОИМ, частоты госпитализаций по поводу НС и сердечной недостаточности и реанимированной сердечной смерти), а также основной вторичной конечной точки (сердечной смерти или ОИМ). Важным результатом также является низкий уровень смертности, в т.ч. в консервативной группе — $\sim 5,5\%$ за 3,2 года наблюдения, т.е. $\sim 1,7\%/год$ — это примерно вдвое ниже, чем расчетный для пациентов с таким уровнем ишемии по стресс-тесту [2].

Анализ в заранее выделенных важных подгруппах показал отсутствие прогностического преимущества инвазивной стратегии среди пациентов с резко положительным стресс-тестом, пациентов с поражением трёх сосудов, а также с поражением проксимальной части ПМЖА.

Преимущество инвазивной стратегии удалось показать в предотвращении спонтанных ОИМ и случаев подтвержденной НС (последний параметр не являлся отдельной конечной точкой).

Важность этих данных для практики трудно переоценить, однако, как всегда, необходимо рассматривать их с учетом ограничений исследования.

С нашей точки зрения, важнейшим ограничением является “пересечение” кривых событий, которое имело место для всех основных конечных точек и произошло примерно через 2 года после рандомизации. В результате, через 6 мес. с начала исследования риск событий был на 2% выше в инвазивной группе, а через 4 года — на 2% выше в консервативной группе. Такой характер кривых снижает надежность вывода об отсутствии различия между группами [14]. Тенденция к увеличению числа событий в консервативной группе требует проведения дальнейшего наблюдения за пациентами исследования.

Анализ исходов в важнейших “проблемных” подгруппах (поражение трёх сосудов, проксимальное поражение ПМЖА, резко положительный стресс-тест и пр.), хотя подгруппы и были выделены заранее, носил вторичный характер, что также снижает его надежность. Анализ по исходам отдельно для типов реваскуляризации (ЧКВ и АКШ) пока не опубликован, но также будет вторичным. Наконец, согласно протоколу, в исследование не включались пациенты с поражением ствола ЛКА и ФВ $<35\%$.

Заключение

Исследование ISCHEMIA продемонстрировало отсутствие существенного преимущества инвазивной стратегии для лиц со стабильной ИБС (хроническим коронарным синдромом) на фоне проведения современной ОМТ. Этот вывод вступает в противоречие с действующими рекомендациями, а с учетом масштаба проведенного исследования и высокого качества данных, его придется учитывать при формировании будущих клинических рекомендаций по этой патологии. Дальнейший анализ данных ISCHEMIA и проведение долгосрочного наблюдения за участниками исследования, которое уже планируется, позволит уточнить выводы исследования и их роль в кардиологической практике.

Отношения и деятельность. Субгрант по гранту U01HL105907 Министерства здравоохранения и социальных служб, Службы здравоохранения, Национальных институтов здравоохранения/Национального института заболеваний сердца, легких и крови США от 22.07.2011 на проведение многоцентрового, многонационального клинического исследования “Международное исследование сравнительной эффективности для здоровья при медикаментозном и инвазивном подходах” ISCHEMIA.

Литература/References

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
5. Bershtein LL, Katamadze NO, Golovina AE, Sayganov SA. Revascularization in Stable Ischemic Heart Disease: Whether to Change the Approach? *Kardiologiia*. 2016;56(4):66-74. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Катамадзе Н.О., Головина А.Е., Сайганов С.А. Реваскуляризация при стабильной ишемической болезни сердца: следует ли изменить подход? *Кардиология*. 2016;4:66-74. doi:10.18565/cardio.2016.4.66-74.
6. 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;174:232-40. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12855.
7. Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, et al. "Faith Healing" and "Subtraction Anxiety" in Unblinded Trials of Procedures: Lessons from DEFER and FAME-2 for End Points in the ISCHEMIA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004665. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665.
8. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-9. doi:10.1056/NEJMoa1803538.
9. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, et al. Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia. The case for community equipoise. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:81-99. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.056.
10. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):273-86.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Mar 30. doi:10.1056/NEJMoa1915922.
12. ISCHEMIA Trial Results. <https://www.ischemiatrial.org/system/files/attachments/ISCHEMIA%20MAIN%2012.03.19%20MASTER.pptx> (01 April, 2020).
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
14. Grieve A. Adaptive designs: current status, future outlook. *Trials*. 2011; 12(Suppl 1): A137. doi:10.1186/1745-6215-12-s1-a1.