Реваскуляризация при стабильной ишемической болезни сердца: следует ли изменить подход?

DOI: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.66-74

Л.Л. БЕРШТЕЙН, Н.О. КАТАМАДЗЕ, А.Е. ГОЛОВИНА, С.А. САЙГАНОВ

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Контактная информация: Берштейн Л.Л. E-mail: L_berstein@yahoo.com

Действующие международные рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) указывают, что коронарная реваскуляризация показана при наличии: лимитирующих ишемических симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ); коронарной анатомии высокого риска; стресс-теста высокого риска. В то же время многие результаты, на которых базируются указанные выводы, получены относительно давно, когда медикаментозная терапия и техника реваскуляризации значительно отличались от существующих в настоящее время. Многие выводы, сделанные на основании данных наблюдательных исследований и подгруппового анализа рандомизированных клинических исследований, методологически недостаточно надежны. Более того, результаты современных исследований нередко не совпадают с данными ранних работ. Подобная ситуация привела к разделению мнений о показаниях к реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС в кардиологическом сообществе. В настоящем обзоре анализируются противоречия доказательной базы действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда, приводятся данные о компонентах современной ОМТ и обсуждается необходимость проведения крупного рандомизированного исследования по сравнению эффективности ОМТ и ОМТ в сочетании с реваскуляризацией у пациентов со стабильной ИБС.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, оптимальная медикаментозная терапия.

Revascularization in Stable Ischemic Heart Disease: Whether to Change the Approach?

DOI: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.66-74

L.L. BERSHTEIN, N.O. KATAMADZE, A.E. GOLOVINA, S.A. SAYGANOV

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

Contact information: Bershtein L.L. E-mail: L_berstein@yahoo.com

Current international guidelines on stable ischemic heart disease (IHD) state that coronary revascularization is indicated in cases of: limiting ischemic symptoms while on optimal medical therapy (OMT); high risk coronary anatomy; high risk stress test result. At the same time, many results supporting these conclusions were obtained in relatively old studies, conducted when the approaches to medical therapy and revascularization techniques differed greatly from contemporary practice. Many of the conclusions have been based on data from observational studies and subanalyses of randomized clinical trials, therefore methodologically are not sufficiently reliable. Moreover, the results of more modern trials do not coincide with the older. This situation has generated contradictory opinions on the indications for coronary revascularization in patients with IHD in the cardiology community. This review contains analysis of the evidence base of current revascularization guidelines, data on components of OMT, and discussion of the need for large-scale randomized clinical trial comparing effectiveness of OMT and OMT + revascularization in patients with stable IHD.

Key words: stable coronary heart disease; revascularization; optimal medical therapy.

Действующие международные рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) указывают, что коронарная реваскуляризация может быть показана при наличии: лимитирующих ишемических симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ); коронарной анатомии высокого риска: стресс-теста высокого риска [1—4].

Следует отметить, что многие результаты, на которых базируются указанные выводы, получены довольно давно, в ряде случаев более 30 лет назад, и в большинстве случаев основаны на данных наблюдательных исследований. В связи с этим их актуальность в современных условиях может вызывать сомнение.

С учетом активно продолжающегося изучения сравнительной эффективности консервативной и инвазивной стратегии при стабильной ИБС, но с применением современных схем медикаментозной терапии и современных методик интервенционной и хирургической реваскуляризации, возникает необходимость переосмысления имеющихся стандартов.

© Коллектив авторов, 2016
© Кардиология, 2016
Kardiologiia 2016; 4: 66—74

В настоящем обзоре приводятся данные о компонентах современной ОМТ, анализируется доказательная база действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда и обсуждается необходимость проведения крупного рандомизированного исследования по сравнению эффективности ОМТ и реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС.

Реваскуляризация или консервативная стратегия: влияние на симптомы. Согласно положению, закрепленному в действующих Европейских рекомендациях [1], показанием к выполнению реваскуляризации является сохранение лимитирующей стенокардии (III—IV функциональный класс по классификации Канадского общества кардиологов), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при наличии клинически значимого коронарного стеноза любой локализации, по данным ангиографии.

Аналогичным образом показанием к реваскуляризации является эквивалент стенокардии (одышка) на фоне ОМТ при наличии стеноза коронарной артерии >50% любой локализации и подтверждении провоцируемой ишемии в этом бассейне кровоснабжения по стресс-тесту с визуализацией.

Основанием этих рекомендаций является положение о том, что реваскуляризация путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ) превосходит оптимальное консервативное лечение в облегчении симптомов ишемии [5, 6].

Чем обосновано это положение? Рассмотрим наиболее значительные исследования, выполненные в последнее время, в которых проводилось сравнение реваскуляризации и медикаментозной терапии в отношении влияния на симптомы ишемии.

В исследовании MASS-2 611 пациентов с проксимальным многососудистым поражением были рандомизированы в группы АКШ, ЧКВ или ОМТ [7]. Через 10 лет наблюдения отсутствие стенокардии отмечено соответственно у 64, 59 и 43% пациентов (p<0,001).

В рандомизированном исследовании COURAGE (2287 пациентов, ЧКВ по сравнению с ОМТ) исходно стенокардия отсутствовала у 22% пациентов. Через 3 мес стенокардия чаще отсутствовала в группе ЧКВ (у 53% пациентов), чем в группе ОМТ (42%; p<0,001). Исходная частота приступов по Сиэттлскому опроснику по стенокардии составляла 69±26. Через 3 мес этот показатель вырос (улучшение) в большей степени в группе ЧКВ: 85±22 против 80±23 в группе ОМТ (p<0,001). ЧКВ превосходило ОМТ в устранении ишемических болей, уменьшении потребности в антиангинальных препаратах, улучшении переносимости физической нагрузки и качества жизни и через 3 года наблюдения, причем уменьшение стенокардии было наиболее выраженным при исходной тяжелой стенокардии [8].

В исследовании BARI 2D (2364 пациента с документированной ИБС, провоцируемой ишемией миокарда и сахарным диабетом — СД) через 3 года в группе реваскуляризации (АКШ+ЧКВ) пациентов без стенокардии было достоверно больше, чем в группе ОМТ (66% против 58%; p=0,003) [9].

В исследование FAME 2 [10] были включены 1220 пациентов со стабильной ИБС. Рандомизировались (ЧКВ против ОМТ) только пациенты с фракционным резервом кровотока в зоне стеноза коронарной артерии <0,80. Через 30 дней число пациентов со II—IV функциональным классом стенокардии уменьшилось в группе ЧКВ значительнее (с 70,7 до 11,1%), чем в группе ОМТ (с 67,2 до 28,8%).

Приведенные результаты достаточно убедительно демонстрируют превосходство инвазивной стратегии в отношении ишемических симптомов. Тем не менее превосходство реваскуляризации с помощью ЧКВ в отношении контроля ишемических симптомов, как правило, уменьшается к концу наблюдения. Так, согласно мета-анализу [11], отношение шансов (ОШ) для отсутствия стенокардии составило 1,32 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,13 до 1,54) в пользу ЧКВ через 1 год и 1,17 (при 95% ДИ от 1,00 до 1,38) через 5 лет. Судя по значению 95% ДИ, к этому моменту достоверное различие по числу случаев отсутствия стенокардии между ЧКВ и ОМТ исчезало. АКШ оказывает более долгосрочный эффект на симптомы: в исследовании BARI 2D он сохранялся через 5 лет наблюдения [9] (рис.1).

Кроме того, обращает внимание уменьшение степени превосходства ЧКВ в новых исследованиях по сравнению со старыми: ОШ отсутствия стенокардии составило соответственно 1,13 (при 95% ДИ от 0,76 до 1,68) против 3,38 (95% ДИ от 1,89 до 6,04) [12], очевидно, за счет повышения эффективности ОМТ.

Следует также указать на то, что на оценку уровня стенокардии и качества жизни при сравнении ЧКВ и инвазивного подхода влияет эффект плацебо, который можно устранить только проводя симуляционную операцию. Такой подход распространен, например, в травматологии [13], но был редкостью в кардиохирургии. Между тем эффект плацебо в отношении

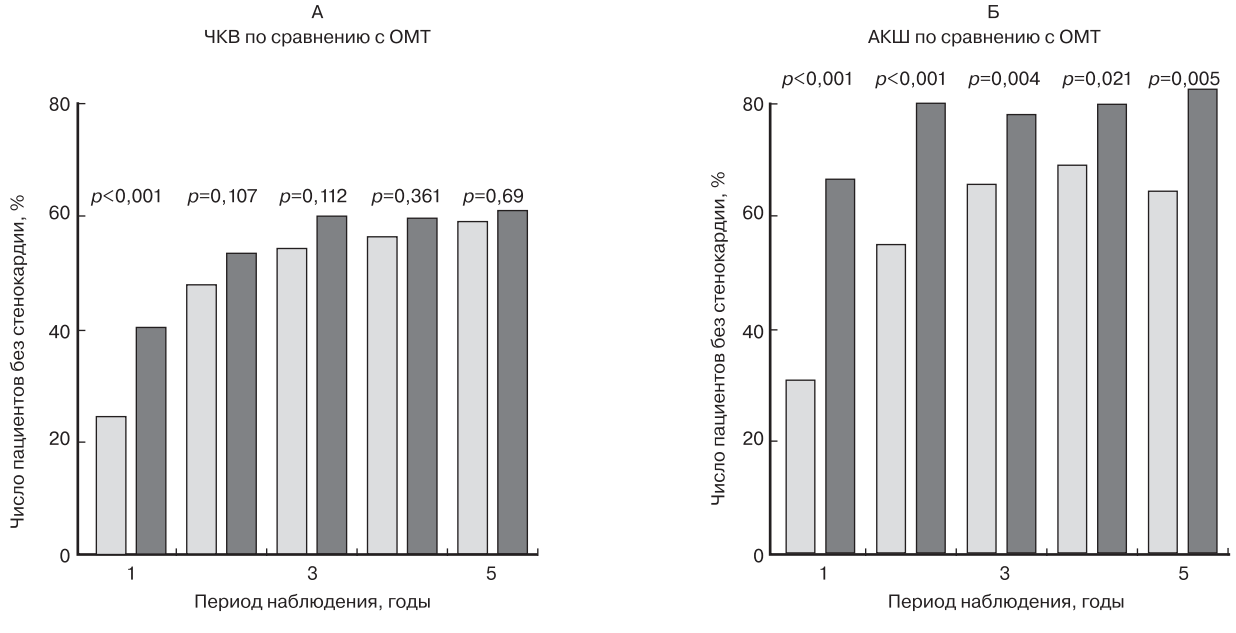

Рис. 1. **Динамика числа пациентов без стенокардии: ЧКВ по сравнению с ОМТ (А) и АКШ по сравнению с ОМТ (Б).**
Исследование BARI 2D [9]. Преимущество в отношении отсутствия стенокардии сохраняется через 5 лет после АКШ и нивелируется через год после ЧКВ. Здесь и на рис. 2—4: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия.

стенокардии велик. Например, в исследовании ранолазина [14] наблюдалось достоверное снижение частоты приступов стенокардии через 8 нед наблюдения, однако без различий между действующим препаратом и плацебо.

В связи с важностью вопроса о сравнительной эффективности разных стратегий лечения в отношении симптомов ИБС запланировано исследование ORBITA со сравнением ЧКВ + ОМТ против симуляционного ЧКВ + ОМТ у пациентов со стабильной стенокардией и с однососудистым поражением, подходящим для стентирования. В сравниваемых группах будут изучены динамика физической работоспособности и объема провоцируемой ишемии по стресс-тесту [15].

Сравнение прогностической эффективности различных типов реваскуляризации и консервативной стратегии при различной тяжести поражения коронарного русла. ***АКШ по сравнению с ОМТ.*** Связь характера поражения коронарного русла и прогноза хорошо известна. R. Califf и соавт. [16] продемонстрировали закономерное повышение смертности от причин, связанных с ИБС по мере увеличения числа коронарных артерий с клинически значимыми стенозами, увеличения степени стеноза, а также прогностически неблагоприятную роль проксимального поражения передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). Кроме того, в течение многих лет известно, что наиболее неблагоприятный прогноз имеют находящиеся на медикаментозной терапии пациенты со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) [16]. Стеноз ствола ЛКА, 3-сосудистое поражение, поражение проксимального отдела ПМЖА характеризуют как «коронарную анатомию высокого риска».

В середине 90-х годов прошлого века данные мета-анализа Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration продемонстрировали снижение частоты кардиальных осложнений в группе АКШ по сравнению с консервативной терапией, причем степень преимущества АКШ возрастала с увеличением тяжести коронарного поражения: ОШ для АКШ составляло при поражении 2 сосудов 0,77, 3 сосудов — 0,58, ствола ЛКА — 0,32 [17]. В анализ вошли данные преимущественно 70-х годов прошлого века.

В более позднем мета-анализе [18] преимущество реваскуляризации над консервативной терапией при хронической форме ИБС показано на материале исследований 1977—2007 гг. ОШ для реваскуляризации в целом составляло 0,74 (при 95% ДИ от 0,63 до 0,88), причем для АКШ преимущество было более существенным (ОШ 0,62 при 95% ДИ от 0,50 до 0,77), чем для ЧКВ (ОШ 0,82 при 95% ДИ от 0,68 до 0,99).

Следует отметить, что выводы, сделанные на основе «старых» мета-анализов АКШ против ОМТ, вряд ли вполне применимы из-за серьезных изменений, которые произошли с тех пор как в техниках реваскуляризации, так и в характере медикаментозной терапии.

В рандомизированных клинических исследованиях результаты АКШ более скромные.

В одноцентровом исследовании MASS-II (1995—2000 гг.) было проведено 5-летнее наблюдение у 611 пациентов с многососудистым поражением, стабильной стенокардией и сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ), которым выполнялось ЧКВ, АКШ или проводилось консервативное лечение [7]. Выживаемость достоверно не различалась, составив 74,9% при АКШ, 75,1% при ЧКВ и 69% при медикаментозной терапии (МТ) (p=0,089). В то же время частота развития инфаркта миокарда (ИМ) составила соответственно 10,3, 13,3 и 20,7% (p<0,010), дополнительной реваскуляризации — 7,4, 41,9 и 39,4% (p<0,001). Риск кумулятивной конечной точки на МТ против АКШ был достоверно выше (отношение риска – ОР 2,35 при 95% ДИ от 1,78 до 3,11), для ЧКВ против АКШ — 1,85 при 95% ДИ от 1,39 до 2,47.

В исследовании BARI 2D (2001—2005 гг.) [19] проводилось 5-летнее наблюдение пациентов со стабильной ИБС и СД. Суммарно 44% составляли лица с поражением 3 сосудов или проксимальным поражением ПМЖА. В 84% случаев был использован маммарный шунт. АКШ по сравнению с медикаментозной терапией не улучшало выживаемость, но приводило к уменьшению кумулятивной конечной точки (22,4% против 30,5%; p=0,01) за счет меньшего числа ИМ. Превосходство АКШ над МТ наблюдалось у пациентов с 3-сосудистым поражением, а также у пациентов с большим «индексом миокарда под угрозой» (доля миокарда, снабжаемого гемодинамически значимыми стенозами) [20] (рис. 2). Следует отметить, однако, что эти данные получены в ретроспективном анализе вторичной конечной точки исследования, который осуществлялся только у ряда включенных пациентов (группа АКШ составила 32% от числа рандомизированных). Кроме того, проводившаяся МТ не может быть признана оптимальной. Совместное достижение целевых уровней артериального давления (⩽130/80 мм рт.ст), гликолизированного гемоглобина (<7%) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) (<2,5 ммоль/л) было зарегистрировано лишь у 28% пациентов исследования. В исследовании не отмечено прогностического преимущества АКШ при большом числе поражений (>6) по сравнению с малым числом, а также при проксимальном поражении ПМЖА (см. рис. 2). Тем не менее, это фактически единственные результаты современного РКИ, демонстрирующие преимущество АКШ над МТ: оно показано только для пациентов с СД и поражением 3 коронарных сосудов в отношении нефатальных конечных точек. С учетом того, что анализ был ретроспективным и проводился на выделенной подгруппе пациентов, авторы указывают, что данный результат следует рассматривать как «генерирующий гипотезу», требующую подтверждения в прямом проспективном сравнении [20].

В наиболее современном РКИ STICH (2002—2007 гг.), в которое включались пациенты с тяжелой дисфункцией ЛЖ (фракция выброса <35%), и 36% пациентов были с 3-сосудистым поражением, не выявлено различий между АКШ и ОМТ в отношении первичной конечной точки (общей смертности). Тем не менее такой результат свидетельствует о неэффективности АКШ не вообще, а только в данной подгруппе больных. Этот результат согласуется с данными более старого когортного одноцентрового исследования 13 969 пациентов, в котором после 8,7 года наблюдения у пациентов с ранее перенесенным ИМ (или площадью фиксированного дефекта перфузии ЛЖ >10%) реваскуляризация бассейнов провоцируемой ишемии не приводила к улучшению прогноза [21]. Причина, по-видимому, в том, что функция ЛЖ является более мощным предиктором прогноза, чем тяжесть провоцируемой ишемии [22].

ЧКВ по сравнению с ОМТ. Продемонстрировать прогностическое преимущество реваскуляризации методом ЧКВ над консервативной терапией у больных стабильной ИБС не удается. Не показано различия в конечных точках в рандомизированном исследовании COURAGE [23]. Однако

критики этого исследования отмечают, что для ЧКВ преимущественно использовались голометаллические стенты, а пациенты часто не относились к группе высокого риска ни анатомически (около $^1/_3$ пациентов с 3-сосудистым поражением), ни функционально (стресс-тест высокого риска был критерием исключения).

ЧКВ по сравнению с ОМТ не давало прогностического преимущества и в РКИ BARI 2D, где на начальном этапе 35%, а позднее 61% пациентов получили стенты с лекарственным покрытием [20].

Данные мета-анализов «ЧКВ по сравнению с ОМТ» в основном сходятся в отсутствии прогностического преимущества ЧКВ при стабильной ИБС, хотя отмечена тенденция к большему эффектов стентов последнего поколения с покрытием эверолимусом или зотаралимусом [11, 24, 25].

Сравнение прогностической эффективности реваскуляризации и консервативной стратегии при стресс-тесте высокого риска. Рандомизированное исследование FAME [26] продемонстрировало значение физиологической значимости стеноза для прогностических результатов реваскуляризации. В нем сравнивались результаты ЧКВ, выполняемого по ангиографическим критериям или под контролем измерения фракционного резерва кровотока (ФРК). Во 2-й группе ЧКВ выполнено только некоторым пациентам с ангиографически значимыми стенозами, однако их прогноз оказался лучше. В результате был сделан вывод о целесообразности реваскуляризации только тех стенозов, значимость которых подтверждена при инвазивном измерении (фракционного резерва кровотока) или функциональным тестом с визуализацией, что нашло отражение в последней редакции рекомендаций Европейского общества кардиологов по стабильной ИБС [1].

Обсервационные исследования. Соотношение результатов функционального теста с визуализацией и прогноза представлено в обсервационном одноцентровом исследовании R. Hachamovich и соавт. [27]. Перфузионный нагрузочный тест был выполнен у 10 627 пациентов, 671 из них была выполнена реваскуляризация (1991—1997 гг.). Авторами проведен анализ выживаемости, с помощью статистических методов учтены различия между пациентами в отношении факторов риска (ФР), что частично «компенсирует» нерандомизированный выбор тактики лечения. Положительный эффект реваскуляризации на выживаемость (количество спасенных жизней на 100 пролеченных пациентов) возрастал с увеличением объема провоцируемой ишемии при стресс-тесте (рис. 3). Эта работа считается классической и вновь процитирована в Европейских рекомендациях [1] при обосновании рекомендации «реваскуляризировать при наличии провоцируемой ишемии >10% площади ЛЖ». Возможность провоцируемой ишемии выявлять пациентов с положительным эффектом от реваскуляризации была также показана в исследовании 826 лиц с СД. АКШ превосходило МТ только у лиц с перфузионным тестом высокого риска [28].

Аналогичное обсервационное исследование со стресс-эхокардиографией показало, что реваскуляризация превосходила МТ у пациентов с наиболее тяжелой ишемией, индекс локальной сократимости нагрузки >1,7. Следует отметить,

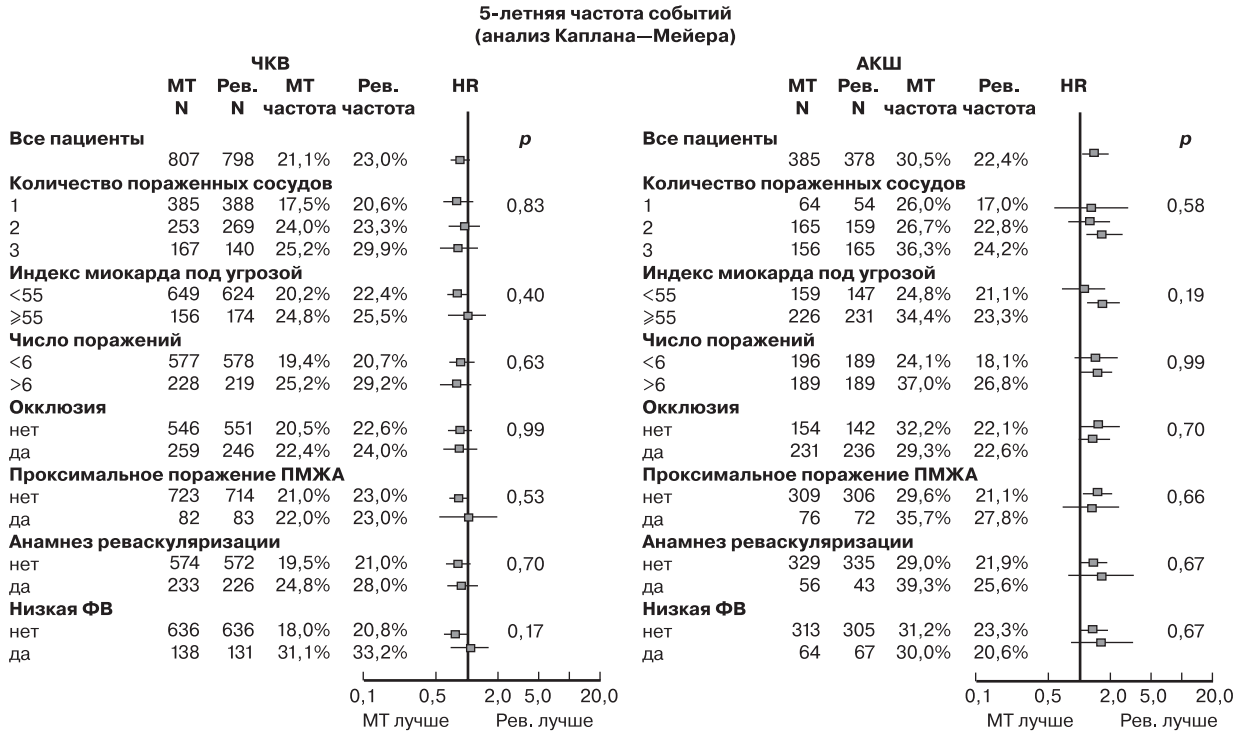

Рис. 2. **Отношение риска смерти/ИМ/инсульта для ОМТ по сравнению с реваскуляризацией в зависимости от ангиографических характеристик и типа реваскуляризации.**
Преимущество реваскуляризации показано только для АКШ, только у пациентов с 3-сосудистым поражением, а также у пациентов с большим «индексом миокарда под угрозой» [20]. МТ — медикаментозная терапия, Рев. — реваскуляризация, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФВ — фракция выброса, HR — отношение риска.

что при использовании 5-балльной шкалы оценки локальной сократимости такой индекс получается при развитии акинезии как минимум 5 сегментов ЛЖ (>30% площади) или гипокинезии еще большей зоны ЛЖ. Это явно не соответствует пороговому значению площади провоцируемой ишемии ЛЖ в 10%, определенному в более ранней работе R. Hachamovich и соавт. [27].

Рандомизированные исследования. В исследовании FAME II выявлено преимущество реваскуляризации под контролем ФРК над ОМТ, ОР 0,32 (0,19—0,53; p<0,001), однако оно обеспечивалось только за счет экстренных реваскуляризаций по поводу острого коронарного синдрома, половина из которых выполнялась в связи с нестабильной стенокардией, не подтвержденной объективно. Различий по смертности и частоте развития ИМ не было [10].

Тем не менее приведенные результаты обсервационных исследований, а также РКИ FAME и FAME 2 могут рассматриваться как аргумент в пользу реваскуляризации у лиц с гемодинамически значимыми по данным ФРК поражениями или значительным объемом провоцируемой ишемии по данным стресс-теста.

Анализ в подгруппах рандомизированных исследований. В исследовании COURAGE проведен анализ в подгруппе у 314 пациентов, которым выполнялось нагрузочное перфузионное исследование до включения и повторно через 6—18 мес [29].

Анализ в подгруппах показал, что в группе ЧКВ достигалось более значительное уменьшение площади провоцируемой ишемии (–2,7% при 95% ДИ от –1,7 до –3,8%) по сравнению с группой ОМТ (–0,5% при 95% ДИ от –1,6 до 0,6%; p<0,0001). Уменьшение зоны ишемии более чем на 5% наблюдалось в группе ЧКВ в 33% случаев против 19% в группе ОМТ (p=0,0004), а среди пациентов с тяжелой ишемией перед включением в исследование различие было еще больше (78% против 52%; p=0,007).

Тем не менее смертность от заболеваний сердца и частота развития ИМ у пациентов, у которых было значительное уменьшение ишемии по результатам стресс-теста в динамике, не отличалась от тех, у кого улучшения не было, независимо от вида терапии [29]. Таким образом, уменьшение «ишемического бремени» не влияло на развитие сердечно-сосудистых осложнений.

В другом подгрупповом исследовании РКИ COURAGE [30] оценивалось влияние результатов исходного перфузионного теста на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в конце наблюдения. При использовании 6-сегментной модели деления ЛЖ у пациентов с ишемией ⩾3 сегментов не выявлено различий по смертности и частоте развития ИМ по сравнению с пациентами с ишемией малой выраженности (рис. 4). Таким образом, положение исследования R. Hachamovich и соавт. [27] о взаимосвязи объема ишемии и риска в этом анализе не было подтверждено.

Мета-анализы. Опубликован ряд современных мета-анализов сравнения ЧКВ и ОМТ у пациентов с провоцируемой ишемией. В работе H. Gada и соавт. [31] проанализировано 3 РКИ (SWISS II, FAME 2 и подгрупповое исследование COURAGE), суммарно 1557 пациентов с провоцируемой ишемией, средний период наблюдения 3 года. ЧКВ при сравнении с МТ сопровождалось более низкой смертностью (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,30 до 0,92; p=0,02).

В то же время в аналогичном мета-анализе K. Stergiopoulos и соавт. [32], включавшем 5 РКИ, в том числе FAME 2, BARI 2D, MASS II и COURAGE и в них только пациентов с документированной ишемией (стресс-тест или ФРК), ЧКВ не сопровождалось статистически значимым снижением смертности, нефатального ИМ, экстренной реваскуляризации и стенокардии.

Ограничения имеющихся данных. ***Обсервационные исследования.*** При нерандомизированном характере исследования для устранения влияния на исходы дополнительных переменных, которые могут влиять на результат, используют специальные статистические методы (propensity score — отбор подобного по вероятности). Тем не менее общепризнано, что результаты такого анализа по своей надежности существенно уступают прямому рандомизированному сравнению [33]. В связи с этим результаты обсервационного исследования скорее позволяют сформулировать гипотезу, чем обосновать ее.

Анализ в подгруппах рандомизированных клинических исследований. Основным ограничением является нерандомизированный характер отбора в подгруппы для такого анализа. Как

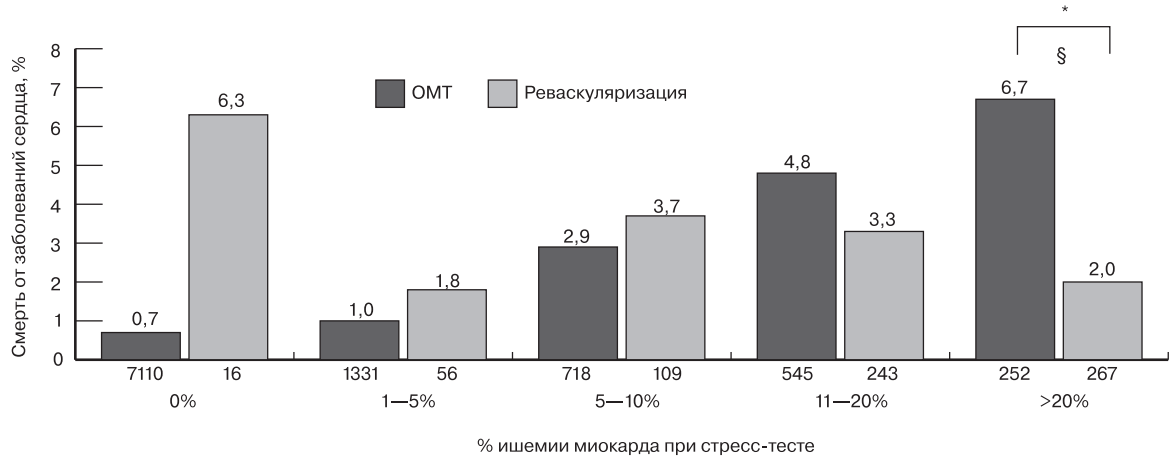

Рис. 3. **Увеличение прогностического эффекта реваскуляризации (ЧКВ/АКШ) в зависимости от площади провоцируемой ишемии при стресс-тесте.**
Риск на фоне ОМТ линейно возрастает с увеличением площади провоцируемой ишемии [27].

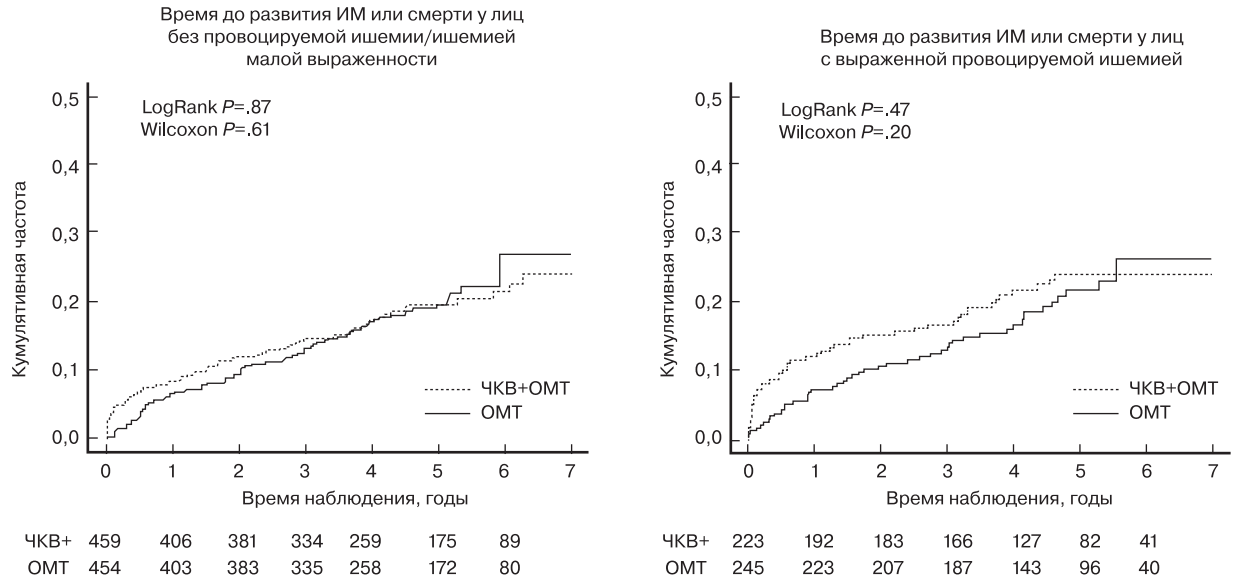

Рис. 4. **Отсутствие преимущества ЧКВ над ОМТ у лиц с выраженной провоцируемой ишемией по сравнению с лицами без провоцируемой ишемии.**

У лиц с выраженной провоцируемой ишемией частота развития осложнений в группе ЧКВ составила 24%, в группе ОМТ 21% (ОР 1,19 при 95% ДИ от 0,65 до 2,18) — без достоверного различия по сравнению с пациентами без провоцируемой ишемии [30]. ИМ — инфаркт миокарда.

следствие этого, как и в обсервационных исследованиях, на результаты сравнения могут существенно влиять различия характеристик пациентов в получившихся подгруппах.

Примером такого различия служит отмеченное различие по МТ в группах инвазивного и консервативного лечения. Это наглядно продемонстрировано H. Wijeysundera и соавт. [34] в недавнем крупном обсервационном исследовании (2008—2011 гг., более 15 тыс. пациентов). В то время как при сравнении реваскуляризации с МТ за 4 года наблюдалось достоверно меньше летальных исходов и нефатальных кардиальных осложнений, прошедшие реваскуляризацию через 1 год после ангиографии чаще получали клопидогрел (70,3% против 27,2%; $p<0{,}001$), β-адреноблокаторы (78,2% против 76,7%; $p=0{,}010$) и статины (94,7% против 91,5%; $p<0{,}001$). Авторы сделали вывод, что различие в исходах может объясняться как тактикой лечения, так и различиями в МТ.

Кроме того, значительное число пациентов в наблюдательных исследованиях, которые с точки зрения анализа находятся на ОМТ, фактически ее не получают. Так, после выявления ишемии при перфузионном стресс-тесте до 45% пациентов не получают обязательных по стандартам медикаментозных препаратов [35].

Современная ОМТ. Современный стандарт ОМТ при стабильной ИБС заключается в назначении препаратов, улучшающих прогноз (статин; ацетилсалициловая кислота; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при наличии артериальной гипертензии, СД или сердечной недостаточности) и в случае наличия стенокардии — препаратов для облегчения симптомов (нитраты, β-адреноблокаторы, при наличии показаний — ивабрадин, а также метаболические препараты) [1]. Основным отличием современной ОМТ от терапии, применявшейся в прежних сравнительных исследованиях, является агрессивный контроль ФР. Показано, что успех ОМТ при ИБС зависит от уровня их контроля. Так, в упомянутом исследовании BARI 2D смертность среди пациентов, достигших хорошего контроля стандартных ФР, была на 50% ниже, чем у пациентов, не достигших такого контроля [36], при том, что преимущества реваскуляризации над ОМТ в отношении выживаемости (основной вопрос исследования) не показано.

В контроле ФР центральное место занимает терапия, снижающая уровень ХС, стандарты которой ужесточились. К примеру, даже в исследовании BARI 2D, в котором стандарты терапии были уже сопоставимыми с современными, целевым уровнем ХС ЛНП считался < 2,5 ммоль/л [19]. Как известно, современный целевой уровень <1,8 ммоль/л [1, 37]. В связи с этим в качестве холестеринснижающего препарата для лечения лиц с верфицированной ИБС рекомендованы только современные мощные статины. Назначение розувастатина в дозе 40 мг обеспечивает 50% снижение уровня ХС ЛНП [37], что коррелирует с его клиническим эффектом: снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л на фоне статина приводит к 20% уменьшению числа тяжелых коронарных осложнений и реваскуляризаций [38]. Следует отметить благоприятный профиль безопасности гидрофильных статинов, к которым относится розувастатин: проникновение статинов во внепеченочные ткани осуществляется пассивно и зависит от их липофильности. Соответственно миотоксичность гидрофильных статинов потенциально ниже, чем у других [39]. Частота развития миопатии на фоне приема розувастатина 5—40 мг составляла 0,1—0,4%, без случаев рабдомиолиза, частота гепатотоксичности — около 0,5% независимо от дозы [40]. Препарат мертенил является самым изученным биоэквивалентным розувастатином в России [41]. Благоприятное соотношение цены и эффективности для дженериков статинов показано в большом числе наблюдений [42].

Заключение

Исследование ISCHEMIA. Приведенные данные свидетельствуют, что законченные в настоящее время исследования и анализы, посвященные эффективности реваскуляризации по всем трем основным показаниям, дали противоречивые результаты. Проблема усугубляется тем, что многие из действующих рекомендаций основываются на устаревших данных, относящихся по времени к другой кардиологической «эре», а многие выработаны на основе обсервационных исследований и подгрупповых анализов РКИ, которые не являются надежными по методологическим причинам. Это дало основание G. Stone и соавт. назвать свой недавний обзор «Медикаментозная терапия в сочетании с реваскуляризацией или без нее у пациентов со стабильной ИБС и умеренной/тяжелой ишемией: равновесие взглядов в кардиологическом сообществе» [43]. С учетом наличия фактов, поддерживающих противоположные точки зрения на обсуждаемый вопрос и его особую клиническую важность, в 2012 г. начато международное многоцентровое РКИ ISCHEMIA (NCT01471522), которое должно включить 8000 пациентов. В исследование будут включены пациенты с клинически стабильной ИБС, имеющие умеренный или высокий риск по тесту с визуализацией миокарда (стресс-эхокардиография, перфузионный тест, нагрузочная магнитно-резонансная томография). Для исключения поражения общего ствола и подтверждения обструктивной коронарной болезни всем пациентам с удовлетворительной функцией почек будет выполнена компьютерная коронарография. Затем пациенты будут рандомизированы в группы ОМТ или ОМТ + реваскуляризация со сроком наблюдения 4 года. В данном исследовании будет впервые проведено прямое сравнение ОМТ и ОМТ в сочетании с реваскуляризацией у пациентов с провоцируемой ишемией по стресс-тесту в условиях современной ОМТ и современных методик реваскуляризации. Оно должно дать ответ на остающийся открытым вопрос об оптимальной стратегии лечения пациентов со стабильной ИБС.

Сведения об авторах:
ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург
Кафедра госпитальной терапии и кардиологии
Берштейн Л.Л. - д.м.н., проф. кафедры.
Катамадзе Н.О. - ассистент кафедры.
Головина А.Е. - аспирант кафедры.
Сайганов С.А. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.
E-mail: L_berstein@yahoo.com

Information about the author:
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia
Bershtein L.L. - MD, professor.
E-mail: L_berstein@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. on behalf of Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eht296
2. Fihn S.D., Gardin J., Abrams J. on behalf of Writing Committee Members. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: 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):2564–2603. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.012.
3. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008;7(6)suppl4:1–36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6) Приложение 4:1–36).
4. Berstein L.L., Katamadze N.O., Andreeva A.E., Novikov V.I., Grishkin Yu.N. Revascularization or conservative strategy in patients with stable coronary heart disease: a contemporary view. Kardiologiia 2014;54(1):64–72. Russian (Берштейн Л.Л., Катамадзе Н.О., Андреева А.Е., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н. Реваскуляризация или консервативная тактика при стабильной ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему. Кардиология 2014;54(1):64–72). DOI: 10.18565/cardio.2014.1.64–72.
5. Windecker S., Kohl P., Alfonso F., on behalf of Task Force Members. 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 35(37):2541–619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278
6. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., on behalf of Writing Committee Members. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011;124:e652–e735. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823c074e.

7. Hueb W., Lopes N., Gersh B.J., Soares P.R., Ribeiro E.E., Pereira A.C., Favarato D., Rocha A.S., Hueb A.C., Ramires J.A. 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;122:949–957. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669
8. Weintraub W.S., Spertus J.A., Kolm P., Maron D.J., Zhang Z., Jurkovitz C., Zhang W., Hartigan P.M., Lewis C., Veledar E., Bowen J., Dunbar S.B., Deaton C., Kaufman S., O'Rourke R.A., Goeree R., Barnett P.G., Teo K.K., Boden W.E.; COURAGE Trial Research Group, Mancini G.B. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2008;359:677–687. DOI: 10.1056/NEJMoa072771
9. Dagenais G.R., Lu J., Faxon D.P., Kent K., Lago R.M., Lezama C., Hueb W., Weiss M., Slater J., Frye R.L.; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. Circulation 2011;123:1492–1500. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978247
10. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B., Barbato E., Tonino P.A., Piroth Z., Jagic N., Möbius-Winkler S., Rioufol G., Witt N., Kala P., MacCarthy P., Engström T., Oldroyd K.G., Mavromatis K., Manoharan G., Verlee P., Frobert O., Curzen N., Johnson J.B., Jüni P., Fearon W.F.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med 2012;367:991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
11. Pursnani S., Korley F., Gopaul R., Kanade P., Chandra N., Shaw R.E., Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Circ Cardiovasc Interv 2012;5:476–490. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954
12. Thomas S., Gokhal R., Boden W.E., Devereaux P.J. A meta-analysis of randomized control trials comparing percutaneous coronary interventions with medical therapy in stable angina pectoris. Canadian Journal of Cardiology 2013;29(4):472–482. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.07.010
13. Oda S., Otsuki S., Kurokawa Y., Hoshiyama Y., Nakajima M., Neo M. A new method for meniscus repair using type I collagen scaffold and infrapatellar fat pad. [Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't] J Biomater Appl 2015;29(10):1439–1448. DOI: 10.1177/0885328215568984
14. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A., McGuire D.K., Li Y., Yue P., Ben-Yehuda O., Katz A., Jones P.G., Olmsted A., Belardinelli L., Chaitman B.R. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2013;61:2038–2045. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.011
15. Bangalore S., Maron D.J., Hochman J.S. Evidence-Based Management of Stable Ischemic Heart Disease Challenges and Confusion. JAMA 2015;314(18):1917–1918. DOI:10.1001/jama.2015.11219.
16. Califf R.M., Phillips H.R. 3rd, Hindman M.C., Mark D.B., Lee K.L., Behar V.S., Johnson R.A., Pryor D.B., Rosati R.A., Wagner G.S. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. J Am Coll Cardiol 1985;5:1055–1063. DOI: 10.1016/S0735-1097(85)80005-X.
17. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P., Fisher L.D., Takaro T., Kennedy J.W., Davis K., Killip T., Passamani E., Norris R. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 1994;344:563–570. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)91963-1
18. Jeremias A., Kaul S., Rosengart T.K., Gruberg L., Brown D.L. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. Am J Med 2009;122(2):152–161. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.07.027.
19. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:2503–2515. DOI: 10.1056/NEJMoa0805796.
20. Brooks M.M., Chaitman B.R., Nesto R.W., Hardison R.M., Feit F., Gersh B.J., Krone R.J., Sako E.Y., Rogers W.J., Garber A.J., King S.B. 3rd, Davidson C.J., Ikeno F., Frye R.L.; The BARI 2D Study Group. Clinical and angiographic risk stratification and differential impact on treatment outcomes in the BARI 2D Trial. Circulation 2012;126(17): 2115–2124. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092973.
21. Hachamovitch R., Rozanski A., Shaw L.J., Stone G.W., Thomson L.EJ, Friedman J.D., Hayes S.W., Cohen I., Germano G., Bermanet D.S. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardialrevascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-test myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J 2011;32:1012–1024. DOI:10.1093/eurheartj/ehq500.
22. Hachamovitch R., Rozanski A., Hayes S.W., Thomson L.E., Germano G., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? J Nucl Cardiol 2006;13:768–778. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2006.08.017.
23. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G, Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Mancini G.B.,Weintraub W.S.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503–16. DOI:10.1056/NEJMoa070829.
24. Trikalinos T.A., Alsheikh-Ali A.A., Tatsioni A., Nallamothu B.K., Kent D.M. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. Lancet 2009;373(9667):911–918. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60319-6.
25. Windecker S., Stortecky S., Stefanini G.G., da Costa B.R., Rutjes A.W., Di Nisio M., Silletta M.G., Maione A., Alfonso F., Clemmensen P.M., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D., Schauerte P., Sousa Uva M., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A., Kolh P., Jüni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. BMJ 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859.
26. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A., Siebert U., Ikeno F., Bornschein B., van't Veer M., Klauss V., Manoharan G., Engstrøm T., Oldroyd K.G., Ver Lee P.N., MacCarthy P.A., De Bruyne B.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. J Am Coll Cardiol 2010;56:177–184. DOI:10.1016/j.jacc.2010.04.012.
27. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 2003;107:2900–2907. DOI: 10.1161/01
28. Sorajja P., Chareonthaitawee P., Rajagopalan N., Miller T.D., Frye R.L., Hodge D.O., Gibbons R.J. Improved survival in asymptomatic diabetic

patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. Circulation 2005;112(suppl 9):I311–I316. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525022.

29. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., Mancini G.B., Hayes S.W., Hartigan P.M., Weintraub W.S., O'Rourke R.A., Dada M., Spertus J.A., Chaitman B.R., Friedman J., Slomka P., Heller G.V., Germano G., Gosselin G., Berger P., Kostuk W.J., Schwartz R.G., Knudtson M., Veledar E., Bates E.R., McCallister B., Teo K.K., Boden W.E.; COURAGE Investigators. 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;117:1283–1291. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
30. Shaw L.J., Weintraub W.S., Maron D.J., Hartigan P.M., Hachamovitch R. Min J.K., Dada M., Mancini G.B., Hayes S.W., O'Rourke R.A., Spertus J.A., Kostuk W., Gosselin G., Chaitman B.R., Knudtson M., Friedman J., Slomka P., Germano G., Bates E.R., Teo K.K., Boden W.E., Berman D.S. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. Am Heart J 2012;164:243–250. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.05.018.
31. Gada H., Kirtane A.J., Kereiakes D.J., Bangalore S., Moses J.W., Généreux P., Mehran R., Dangas G.D., Leon M.B., Stone G.W. 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(9):1194–1199. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.556.
32. Stergiopoulos K., Boden W.E., Hartigan P., Möbius-Winkler S., Hambrecht R., Hueb W., Hardison R.M., Abbott J.D., Brown D.L. 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.
33. Hachamovitch R., Di Carli M.F. Contemporary reviews in cardiovascular medicine methods and limitations of assessing new noninvasive tests. Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. Circulation 2008;117:2793–2801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714006.
34. Wijeysundera H.C., Bennell M.C., Qiu F., Ko D.T., Tu J.V., Wijeysundera D.N., Austin P.C. Comparative-effectiveness of revascularization versus routine medical therapy for stable ischemic heart disease: A Population-Based Study. J Gen Intern Med 2014;29(7):1031–1039. DOI: 10.1007/s11606-014-2813-1.
35. Hachamovitch R., Johnson J., Hlatky M., Branscomb E., Ridner M.L., Beanlands R., Chow B., Berman D.S., Shaw L.J., Lesser J., Chareonthaitawee P., Johnson B., Gaber M., Hainer J., Di Carli M.F. Short-term referral rates to catheterization after noninvasive cardiac imaging: results from the study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in cad (SPARC) trial 90 day follow-up (abstr). Circulation 2009;120:S486.
36. Maron D.J., Boden W.E. Why optimal medical therapy should be a universal standard of care. J Am Coll Cardiol 2015;66(7):774–776. DOI:10.1016/j.jacc.2015.06.018.
37. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. on behalf of Writing Committee Members. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. J Am Coll Cardiol 2014;63(25-PA):2889–2934. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
38. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Effcacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267–1278. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
39. Martin P.D., Mitchell P.D., Schneck D.W. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2002;54:472–477. DOI:10.1046/j.1365-2125.2002.01688.x.
40. McAfee A.T., Ming E.E., Seeger J.D., Quinn S.G., Ng E.W., Danielson J.D., Cutone J.A., Fox J.C., Walker A.M. The comparative safety of rosuvastatin: a retrospective matched cohort study in over 48,000 initiators of statin therapy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:444–453. DOI: 10.1002/pds.1281.
41. Zadionchenko V.S., Shehjan G.G Shahraj N.B., Shhikota A.M., Jalymov A.A. Effect of rosuvastatin on lipid metabolism, microcirculation and central hemodynamics in patients with acute coronary syndrome. Consilium Medicum 2011;13(5):3–10. Russian (Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б., Щикота А.М., Ялымов А.А. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. Consilium Medicum 2011;13(5):3–10).
42. Lazar L.D., Pletcher M.J., Coxson P.G., Bibbins-Domingo K., Goldman L. Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. Circulation 2011;124:146–153. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986349.
43. Stone G.W., Hochman J.S., Williams D.O., Boden W.E., Ferguson T.B.Jr, Harrington R.A., Maron D.J. 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.

Поступила 10.12.15 (Received 10.12.15)