

Берштейн Л. Л.¹, Збышевская Е. В.¹, Катамадзе Н. О.¹, Кузьмина-Крутецкая А. М.¹, Волков А. В.², Андреева А. Е.¹, Гумерова В. Е.¹, Битакова Ф. И.¹, Сайганов С. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² ГУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург

ISCHEMIA – крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, рандомизированное исследование, российский медицинский центр.

Ссылка для цитирования: Берштейн Л. Л., Збышевская Е. В., Катамадзе Н. О., Кузьмина-Крутецкая А. М., Волков А. В., Андреева А. Е., Гумерова В. Е., Битакова Ф. И., Сайганов С. А. ISCHEMIA – крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра. Кардиология. 2017;57(10):12–19.

РЕЗЮМЕ

Показания к коронарной реваскуляризации при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), приведенные в действующих международных рекомендациях, во многом базируются на полученных более 40 лет назад данных наблюдательных исследований. Крупнейшее многоцентровое международное рандомизированное исследование ISCHEMIA призвано ответить на вопрос об оптимальной стратегии лечения при стабильной ИБС на современном этапе. Цель исследования. В настоящей статье приводится краткий обзор исследования ISCHEMIA и проанализированы важнейшие исходные характеристики включаемых в него пациентов на примере одного российского центра. *Материалы и методы.* Критериями включения в исследование служат наличие положительного стресс-теста (в нашем центре это стресс-эхокардиография с физической нагрузкой) с умеренным или высоким риском и подтверждение обструктивной ИБС по данным компьютерной томографической коронарографии (КТКГ). Основные критерии исключения: поражение ствола левой коронарной артерии по данным КТКГ, клиническое прогрессирование, дестабилизация ИБС, стенокардия IV функционального класса (ФК), фракция выброса (ФВ) <35%. Включенные пациенты рандомизированно попадают в группы консервативного или инвазивного лечения. *Результаты.* Проанализированы данные 28 рандомизированных пациентов, закончивших как минимум 6-месячное наблюдение. Средний возраст – 62,6±5,5 года, 75% мужчин. Распределение факторов риска (ФР): артериальная гипертензия – 93%, сахарный диабет – 29%, анамнез курения – 64%, семейная отягощенность по ИБС – 36%. Инфаркт миокарда в анамнезе – 36%, медиана длительности анамнеза ИБС – 24 мес. Средняя ФВ – 65%. Все пациенты получают ацетилсалициловую кислоту, >80% – β-адреноблокаторы, >80% – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Хороший контроль частоты сердечных сокращений в покое (<70 уд/мин у 82%) и артериального давления (<140/90 мм рт. ст. у 82%). Уровень депрессии по шкале PHQ-8 – 5,35±4,11 балла. Недостаточная гиполипидемическая терапия на момент включения в исследование: холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) 2,55 (2,04–4,08) ммоль/л; ХС ЛНП <1,8 ммоль/л – у 18% пациентов, прием статины высокой мощности – 33%. В конце 6-месячного наблюдения ХС ЛНП 2,07 (1,79–2,53) ммоль/л, снижение на 19% (0,58–43,5%; p=0,003). ХС ЛНП <1,8 ммоль/л у 28% пациентов, прием статины высокой мощности – 63% (p<0,05). ФК стенокардии исходно 1,8±0,6; у 79% пациентов II ФК, 78% выполнили нагрузку ≥5 MET при стресс-тесте, при этом спровоцирована ишемия 4,0 (3,5–5,5) сегментов, у 71% – ишемия в бассейне передней межжелудочковой артерии. Соотношение интервенционной и хирургической реваскуляризации в инвазивной группе – лишь 1,2, что указывает на тяжелое поражение коронарного русла у 45% пациентов инвазивной группы. *Заключение.* По планируемому набору исследование ISCHEMIA является крупнейшим рандомизированным клиническим исследованием у пациентов со стабильной формой ИБС. У включенных в наш центр пациентов ISCHEMIA основные ФР, за исключением липидных, исходно хорошо контролируются; можно ожидать положительной динамики последних в период и к концу исследования. Субъективные ишемические симптомы выражены умеренно, но по параметрам стресс-теста отмечаются критерии умеренного или высокого риска. Выявлена хорошая корреляция площади ишемии по стресс-тесту с анатомической тяжестью поражения коронарного русла.

Bershtein L. L.¹, Zbyshevskaya E. V.¹, Katamadze N. O.¹, Kuzmina-Krutetskaya A. M.¹, Volkov A. V.², Andreeva A. E.¹, Gumerova V. E.¹, Bitakova F. I.¹, Sayganov S. A.¹

¹ “Mechnikov North-West State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg

² State Hospital “City Pokrovskaya Hospital”, Russia, St. Petersburg

ISCHEMIA – THE LARGEST EVER RANDOMIZED STUDY IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE. BASELINE CHARACTERISTICS OF ENROLLED PATIENTS IN ONE RUSSIAN SITE

Keywords: stable ischemic heart disease; randomized study; Russian medical center.

For citation: Bershtein L. L., Zbyshevskaya E. V., Katamadze N. O., Kuzmina-Krutetskaya A. M., Volkov A. V., Andreeva A. E., Gumerova V. E., Bitakova F. I., Sayganov S. A. ISCHEMIA – the largest ever randomized study in stable coronary artery disease. Baseline characteristics of enrolled patients in one Russian site. *Kardiologiya*. 2017;57(10):12–19.

SUMMARY

Indications for coronary revascularization in patients with stable coronary heart disease (CHD), presented in the current international guidelines are largely based on the clinical trials conducted sometimes more than 30 years ago. ISCHEMIA is the major multi-center international randomized trial intended to answer the question about the optimal treatment strategy in stable coronary artery disease at the present time. *Purpose*. To analyze the most important baseline characteristics of patients enrolled in the ISCHEMIA study in one Russian site. *Methods*. The principal inclusion criteria are a positive stress test (in our center, exercise stress echocardiography) of at least moderate risk and obstructive coronary heart disease confirmed by coronary computed tomography angiography (CCTA). Main exclusion criteria are a significant stenosis of the left main coronary artery by CCTA, clinical progression/destabilization of the ischemic heart disease, angina of IV CCS class, left ventricular ejection fraction (EF) <35%. Enrolled patients are randomized into the conservative or invasive treatment groups. *Results*. We analyzed the data of 28 randomized patients who completed at least 6 months of follow-up. Mean pts age is 62.6 ± 5.5 years, 75% are males. The prevalence of risk factors (RFs) is the following: arterial hypertension – 93%, diabetes mellitus – 29%, history of smoking – 64%, family history of CHD – 36%. 36% of pts have the history of myocardial infarction; the median duration of clinical CHD is 24 months. Mean EF is 65%. 100% of patients are taking aspirin, >80% -beta blockers, >80% – ACE inhibitors/ARBs. They are at well controlled resting heart rate (<70 bpm in 82%) and blood pressure (<140/90 mm Hg in 82%). The level of depression by the PHQ-8 scale is 5.35 ± 4.11 (average for chronic diseases). The lipid control and lipid-lowering therapy are inadequate: low density lipoprotein cholesterol (LDL C) is $2.55 (2.04–4.08)$ mmol/l, LDL C is below 1.8 mmol/l in 18%, only 33% of pts are taking a high-intensity statin. At the end of the 6-month follow-up, LDL C was $2.07 (1.79–2.53)$, a decrease of 19 (0.58–43.5) %, $p=0.003$. LDL C was <1.8 mmol/l in 28% of patients and 63% were taking a high-intensity statin. Mean angina CCS class at baseline was 1.8 ± 0.6 , 79% of patients having the 2nd CCS class. At the stress test, 78% completed the load of ≥ 5 METs, the median ischemic area was 4.0 (3.5–5.5) segments, in 71% the ischemia in the left anterior descendent artery region was provoked. The ratio of interventional to surgical revascularization in the invasive group was 1.2, indicating anatomically diffuse CHD in 45% of these patients. *Conclusion*. In ISCHEMIA pts enrolled in our center, the main RFs, except the lipid-related, were well controlled at baseline; the lipid-related RFs improved after 6 months. Ischemic symptoms were mild or moderate, but the variables of the stress test and low PCI:CABG ratio indicate the study pts are moderate or high risk pts.

Современные рекомендации указывают на целесообразность выполнения коронарной реваскуляризации при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) при наличии лимитирующих ишемических симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), коронарной анатомии высокого риска, стресс-теста высокого риска [1–4]. В то же время показания к коронарной реваскуляризации при стабильной форме ИБС, приведенные в действующих международных рекомендациях, во многом базируются на полученных более 30 лет назад данных наблюдательных исследований. Данные более современных исследований не полностью подтверждают сформулированные выше показания к реваскуляризации, а их результаты трактуются иногда прямо противоположно [5, 6]. В результате, в отношении целесообразности коронарной реваскуляризации у пациента, находящегося в стабильном состоянии, существует разногласие, что приводит к значительным затруднениям на практике.

Крупнейшее многоцентровое международное рандомизированное исследование ISCHEMIA (NCT01471522)

призвано ответить на вопрос об оптимальной стратегии реваскуляризации при стабильной форме ИБС на современном этапе. Анализ исходных характеристик пациентов, включаемых в это важнейшее исследование, позволяет провести сравнение с параметрами участников аналогичных исследований, выполнявшихся ранее, и в определенной мере судить о репрезентативности результатов, которые будут получены.

В настоящей работе дан краткий обзор исследования ISCHEMIA и проанализированы важнейшие исходные характеристики включаемых пациентов на примере одного российского центра.

Материал и методы

Все пациенты при включении в исследование подписывают информированное согласие. Ключевым критерием включения в исследование ISCHEMIA служит наличие положительного стресс-теста с умеренным или высоким риском [7]. В нашем центре таковым служит результат стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой на велоэргометре – стандартном или с выпол-

нением нагрузки в положении лежа. После подтверждения стресс-индуцируемой ишемии пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации более 60 мл/мин/1,73 м² по MDRD выполняется компьютерная томографическая коронарография (КТКГ). Исследование должно продемонстрировать наличие обструктивной формы ИБС – стеноза более 50% хотя бы в одной магистральной артерии, кроме ствола левой коронарной артерии (критерий исключения). Данные КТКГ анализируются в центральной лаборатории и лечащему врачу не раскрываются.

Затем пациента рандомизируют в группу консервативной или инвазивной терапии. Пациентам инвазивной группы выполняются коронарография и реваскуляризация методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ). Тип реваскуляризации определяется стандартным образом – по коронарной анатомии, операционному риску, коморбидности, с учетом предпочтений врача и пациента. Планируемый срок наблюдения после рандомизации – в среднем 4 года (см. рисунок 1). В обеих группах проводится ОМТ, имеющая целью максимально возможную коррекцию модифицируемых факторов риска (ФР) развития атеросклероза.



Рис. 1. Дизайн исследования ISCHEMIA.

¹ – если расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, КТКГ не выполняется; ² – пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии или без обструктивной ИБС исключаются из исследования. ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; КТКГ – компьютерная томографическая коронарография; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.

Целевыми показателями образа жизни и ОМТ в исследовании ISCHEMIA являются:

1. Прекращение курения
2. Насыщенные жирные кислоты <7% общей энергетической ценности рациона
3. 30–60 мин аэробной физической нагрузки 5–7 дней в неделю
4. Лекарственная терапия – 100% приверженность
5. Контроль артериального давления – АД (140/90, 130/80 мм рт. ст. при хронической почечной недостаточности/сахарном диабете – СД)
6. Липиды: холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) <1,8 ммоль/л, ХС не-липопротеидов высокой плотности (ЛВП) <2,6 ммоль/л (если триглицериды – ТГ >2,3 ммоль/л), общий холестерин (ОХС)/ХС ЛВП <4
7. Снижение массы тела: индекс массы тела (ИМТ) при исходном 25–27,5 – до <25 кг/м², при >27 кг/м² – на 10% от исходного
8. При СД: уровень гликированного гемоглобина <8 (7%)

Основные критерии исключения: незащищенное поражение ствола левой коронарной артерии по данным КТКГ, клиническое прогрессирование, дестабилизация ИБС, стенокардия IV функционального класса (ФК), фракция выброса (ФВ) левого желудочка <35%, анамнез коронарной реваскуляризации в течение последнего года, сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA.

Первичная цель исследования ISCHEMIA: определить, имеет ли первичная инвазивная стратегия (ЧКВ/КШ) в сочетании с ОМТ преимущество перед консервативной стратегией (только ОМТ) у пациентов со стабильной формой ИБС. Кумулятивная первичная конечная точка исследования – сердечно-сосудистая смерть и острый инфаркт миокарда. Основная вторичная конечная точка: качество жизни (по выраженности стенокардии). Планируемый объем выборки: 5–6 тыс. пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета программ Statistica (версия 10.0). Проверка типа распределения количественных показателей проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением были рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при отличии от нормального распределения, также для дискретных показателей – медиана и межквартильный размах – Me (IQR). Качественные переменные представлены в виде абсолютного и относительного числа наблюдений. Сравнение количественных параметрических переменных между группами осуществлялось с помощью теста Стьюдента, непараметрических переменных – критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения качественных показателей был использован критерий χ^2 .

ИБС ХСН Следите за пульсом



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН¹
- Улучшение прогноза ХСН¹
- Надежный контроль ЧСС¹
- Комбинированная терапия с β -адреноблокаторами¹



10 лет
в России

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав*. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа***. Антиангинальное средство. **Показания к применению***. *Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом*: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокаторов; для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы***. Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. **Стабильная стенокардия**. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания***. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синотриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью***. Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами***. **Противопоказано**: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотик группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодон. **Не рекомендуется**: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью**: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации***. Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций***. Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие***. *Очень часто*: изменения световосприятия (фотопсия). *Часто*: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. *Нечасто*: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. *Очень редко*: фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. *Неуточненной частоты*: обмороч, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астеня, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка***. **Фармакологическое действие***. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию юнгов токов I_с-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера в инструкционной по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердивко»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

АО «Сервьё», 125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.
www.servier.ru



Результаты

Согласно условию публикационного комитета исследования мы не публикуем отдельный анализ по группам лечения и не раскрываем детальные данные коронарной анатомии. Проанализированы данные 28 рандомизированных пациентов, закончивших как минимум 6-месячное наблюдение.

Общая характеристика пациентов

Средний возраст $62,6 \pm 5,5$ года, 75% мужчин. Распределение ФР: артериальная гипертензия (АГ) – 93%, СД – 29%, анамнез курения – 64%, семейная отягощенность по ИБС – 36%. Инфаркт миокарда в анамнезе у 36%, медиана длительности анамнеза ИБС – 24 мес, средняя ФВ – 65% (табл. 1).

У большинства пациентов наблюдался адекватный контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое: средняя ЧСС $64,3 \pm 6,0$ уд/мин, ЧСС <70 уд/мин – у 82%. Отмечен также хороший контроль АД – среднее систолическое АД $133,3 \pm 11,0$ мм рт. ст., диастолическое АД $78,1 \pm 5,6$ мм рт. ст. (<140/90 мм рт. ст. – у 82%). Уровень депрессии по шкале PHQ-8 – $5,35 \pm 4,11$ балла.

Лекарственная терапия

и показатели липидного состава крови

Ацетилсалициловую кислоту получали 100% пациентов, β -адреноблокаторы или кальциевые антагонисты – 94%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензина II – 89%, 11% пациентов получали нитропрепараты. Гиполипидемическая терапия на момент включения в исследование была недостаточной. ХС ЛНП $2,55$ ($2,04$ – $4,08$) ммоль/л, ХС ЛНП < $1,8$ ммоль/л – у 18% пациентов, ХС не-ЛВП – $2,95$ ($2,49$ – $5,63$) ммоль/л, прием статина высокой мощности – 33%. В конце 6-месячного наблюдения была продемонстрирована умеренная положительная динамика по всем перечисленным показателям (табл. 2). Уровень ХС ЛНП < $1,8$ ммоль/л достигнут у 28% пациентов, статины высокой мощности получают 63% пациентов ($p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями).

Степень снижения ХС-ЛНП и ХС-неЛВП в периоде наблюдения была связана с исходным уровнем этих показателей. Достаточное снижение наблюдалось, как правило, лишь при высоких исходных значениях.

Таблица 2. Динамика показателей липидного состава крови

Показатель	Исходно, ммоль/л	Через 6 мес, ммоль/л	Δ	% снижения	p
ЛНП	2,55 (2,04–0,08)	2,07 (1,79–2,53)	0,47 (0,01–1,77)	19 (0,58–43,5)	0,003
не-ЛВП	2,95 (2,49–5,63)	2,72 (2,38–3,05)	0,42 (0,08–1,68)	12 (3,1–32,2)	0,008

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС не-ЛВП – холестерин не липопротеидов высокой плотности.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов нашего центра (n=28)

Показатель	Значение
Возраст, годы	$62,6 \pm 5,5$
Пол мужской	21 (75)
ИМТ, кг/м ²	$29,1 \pm 4,2$
АГ	26 (93)
СД	8 (29)
Анамнез курения	18 (64)
Семейная отягощенность	10 (36)
Длительность анамнеза ИБС, мес	24 (12–96)
ОИМ в анамнезе	11 (39)
ФВ, %	65 (60–69)

ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ФВ – фракция выброса. Число пациентов с факторами риска представлено как n (%).

Тяжесть стенокардии

Средний ФК стенокардии исходно составлял $1,8 \pm 0,6$, у 79% пациентов имелся II ФК. Исходные показатели по Сизтласскому опроснику стенокардии (SAQ) пациентов нашего центра в сравнении с аналогичными данными для исследования COURAGE приведены в табл. 3.

Результаты стресс-теста

78% пациентов при стресс-тесте выполнили нагрузку ≥ 5 MET, при этом спровоцирована ишемия $4,0$ ($3,5$ – $5,5$) сегментов. У 71% ишемия выявлена в бассейне передней межжелудочковой артерии.

Тип реваскуляризации

Соотношение ЧКВ/КШ среди пациентов инвазивной группы составило 1,2. Таким образом, у 45% этих пациентов в качестве метода реваскуляризации было избрано КШ, что указывает, в первую очередь, на анатомически тяжелое поражение коронарного русла.

Обсуждение

Преимущества дизайна исследования ISCHEMIA

Согласно критериям отбора, пациенты из группы низкого риска, по данным стресс-теста, не включаются в исследование. Таким образом, вопрос о целесообразности реваскуляризации в настоящем исследовании решается только для той категории пациентов, в которой он действительно актуален, т. е. имеющих, по данным стресс-теста, клинически значимый риск развития

Таблица 3. Исходные показатели по Сизэтаскому опроснику стенокардии (SAQ)

Показатель, баллы	ISCHEMIA, наш центр	COURAGE
Физические ограничения	66±20	66±25
Тяжесть стенокардии	75±30	54±32
Частота стенокардии	79±21	69±26
Удовлетворенность лечением	78±19	87±16
Качество жизни	61±22	51±25

кардиальных осложнений. Это является преимуществом дизайна ISCHEMIA по сравнению с широко известным исследованием COURAGE, в котором отсутствие прогностического преимущества реваскуляризации над ОМТ связывали с большой долей участников с низким риском. Как известно, в исследовании COURAGE резко положительный стресс-тест (<4,7 MET) был критерием исключения [8].

В исследовании ISCHEMIA проводится корректная рандомизация до выполнения коронарографии. Таким образом, выбор группы лечения осуществляется без влияния параметров коронарной анатомии, что могло бы влиять на сравнительные результаты лечения в группах. Такой дизайн является эталонным и, конечно, превосходит с точки зрения качества данных наблюдательные исследования с отбором подобного по вероятности – например, классическое исследование R. Nachamovitch [6, 9], на результатах которого во многом базируются действующие Рекомендации по реваскуляризации при стабильной ИБС.

Процедуры реваскуляризации выполняются в соответствии с наиболее современными стандартами эффективности [10, 11]. В частности, используются только стенты с лекарственным покрытием второго поколения (с зотаралимусом или эверолимусом). Для оценки коронарных стенозов <80% в отсутствие подтверждения гемодинамической значимости по данным стресс-теста с визуализацией проводится измерение фракционного резерва кровотока. При выполнении КШ отдается предпочтение операции на работающем сердце.

Наконец, планируемый объем выборки значительно превосходит таковой для крупнейших предыдущих исследований по стабильной форме ИБС (соответственно, 2287 для COURAGE и 2368 для BARI 2D) [8, 12].

Характеристики пациентов нашего центра

Возраст пациентов и распределение по полу примерно соответствуют этим характеристикам в аналогичных исследованиях [8, 12, 13]. По частоте основных ФР развития атеросклероза наши пациенты отличаются высокой распространенностью АГ – 93% (COURAGE – 67%,

MASS II – 60%) и анамнеза курения – 64% (соответственно 23% курящих в настоящее время и 30% курения в анамнезе в тех же исследованиях) в сравнении с пациентами международных рандомизированных клинических исследований той же патологии. В то же время высокая распространенность указанных ФР характерна для российских пациентов [14]. У наших больных наблюдался отличный контроль базовой ЧСС – 64,3±6,0 уд/мин (для сравнения, в исследовании КОНТРОЛЬ-2 – 83,2±10,9 уд/мин [15]).

Оптимизация ЧСС – один из путей уменьшения симптомов у пациентов со стабильной ИБС (уменьшение числа приступов стенокардии, потребности в нитратах, улучшение показателей нагрузочного теста). Это было продемонстрировано, в частности, при добавлении ивабрадина (кораксан, «Лаборатории Сервье», Франция) к стандартной терапии в специальной части исследования по качеству жизни в рамках исследования SIGNIFY [16], а также в рандомизированном исследовании ASSOCIATE [17]. Ивабрадин также улучшал функцию эндотелия [18] и функцию коронарных коллатералей [19] у пациентов с хронической стабильной ИБС.

Уровень депрессии по шкале PHQ-8 у наших пациентов (5,35±4,11 балла) не отличался в худшую сторону по сравнению с американскими пациентами с хроническим заболеванием, у которых он составлял 6,63±5,52 балла при наихудшем возможном значении 24 баллов [20].

Лекарственная терапия на момент включения, за исключением холестеринснижающей, была близка к оптимальной; рекомендованную терапию получали большее число пациентов, чем в аналогичных международных и российских исследованиях. При этом очевидна неадекватность гиполипидемической терапии, несмотря на то что медиана времени после верификации диагноза ИБС составляла 24 мес. Лишь у 18% наблюдался целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, медиана уровня ХС ЛНП – 2,55 (2,04–0,08) ммоль/л. Для сравнения, у аналогичных российских пациентов – участников регистра CLARIFY (данные 2013 г.) средний уровень ХС ЛНП был 3,0 ммоль/л, а у иностранных – 2,3 ммоль/л [14]. В рамках исследования качество гиполипидемической терапии повысилось, и около 2/3 пациентов получили статины высокой мощности.

Стенокардия у наших пациентов была умеренной (преимущественно II ФК), по показателям SAQ тяжесть и частота стенокардии были меньше, чем в популяции COURAGE (см. табл. 3). При этом, несмотря на достаточно высокий уровень выполненной нагрузки, это были пациенты из группы высокого риска по стресс-тесту, согласно интерпретации как Американских кардиологических обществ, так и Европейского общества эхокардиографии [21, 22].

Согласно условию публикационного комитета исследования, мы не раскрываем подробные результаты коронарографии. Тем не менее выполнение КШ 45% пациентов инвазивной группы указывает на то, что и анатомически большее число пациентов, вероятно, относились к группе высокого риска – этот показатель составлял, для сравнения, лишь 32% среди пациентов BARI 2D, хотя в нем обязательным критерием включения было наличие СД.

Заключение

По планируемому набору исследование ISCHEMIA является крупнейшим рандомизированным клиническим исследованием среди пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца. Уже сейчас очевидно, что его результаты в течение многих последующих лет будут основой формирования клинических рекомендаций. Представленная характеристика включа-

емых пациентов, хотя и проанализированная на примере лишь одного российского центра, позволяет составить представление о популяции пациентов этого ключевого исследования. У включаемых в нашем центре пациентов исследования ISCHEMIA основные факторы риска, за исключением липидных, исходно хорошо контролируются; в период и к концу исследования можно ожидать положительной динамики и в отношении липидных показателей. Субъективные ишемические симптомы выражены умеренно, но по параметрам стресс-теста, и, вероятно, по параметрам коронарографии, значительное число включаемых пациентов относятся к категории высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, можно рассчитывать, что исследование ISCHEMIA ответит на вопрос об оптимальной стратегии лечения стабильных больных ишемической болезнью сердца высокого риска на современном этапе.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского

Берштейн Л. Л. – д.м.н., проф. кафедры.

Збышевская Е. В. – к.м.н., доцент кафедры.

Катамадзе Н. О. – к.м.н., ассистент кафедры.

Кузьмина-Крутецкая А. М. – аспирант кафедры.

Гумерова В. Е. – ст. лаборант кафедры.

Битакова Ф. И. – к.м.н., ассистент кафедры.

Сайганов С. А. – д.м.н., зав.кафедрой.

Отделением функциональной диагностики клиники им. Э. Э. Эйхвальда

Андреева А. Е. – зав. отделением.

ГУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург

Волков А. В. – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

E-mail: leonid.bershtein@szgmu.ru

Information about the author:

“Mechnikov North-West State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg

Leonid L. Bershtein – MD, professor.

E-mail: leonid.bershtein@szgmu.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patel M.R., Dehmer G.J., Hirshfield J.W. et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness criteria for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(6):530–553. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.005
2. Hlatky M.A., Boothroyd D.B., Bravata D.M. et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–1197. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60552-3
3. Kappetein A.P., Mohr F.W., Feldman T.E. et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;17:2125–134. doi:10.1093/eurheartj/ehr213
4. Qadir I., Salick M.M., Perveen S., Sharif H. Mortality from isolated coronary bypass surgery: a comparison of the Society of Thoracic Surgeons and the EuroSCORE risk prediction algorithms. *Interactive CardioVasc Thoracic Surg* 2012;14:258–262. doi:10.1093/icvts/ivr072
5. Reynolds H.R., Picard M.H., Hochman J.S. Does ischemia burden in stable coronary artery disease effectively identify revascularization candidates? Ischemia burden in stable coronary artery disease does not effectively identify revascularization candi-

- dates. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e000362. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000362
6. Hachamovitch R. Does Ischemia burden in stable coronary artery disease effectively identify revascularization candidates? Ischemia burden in stable coronary artery disease effectively identifies revascularization candidates. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e000352. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000352
 7. Stone G.W., Hochman J.S., Williams D.O. 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.
 8. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al.; 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.
 9. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. 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
 10. Bangalore S., Kumar S., Fusaro M. et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873–2891. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097014
 11. Movsesyants M.Y., Pokatilov A.A., Pryamikov A.D. et al. Measurement of fractional blood flow reserve in affected coronary arteries. *Serdce* 2012;9(3):145–149. Russian (Мовсесянц М.Ю., Покатилов А.А., Прямыков А.Д. и др. Измерение фракционного резерва кровотока при поражении коронарных артерий. *Сердце* 2012;9(3):145–149).
 12. 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.
 13. Hueb W., Lopes N., Gersh B.J. 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;122:949–957. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669
 14. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg Ph.G., Ford I. on Behalf of Participants of the CLARIFY Registry Coronary Artery Disease in Russia: Today's Reality Evidenced by the International CLARIFY Registry. *Kardiologiya* 2013;8:28–33. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY *Кардиология* 2013; 8:28–33).
 15. Karpov Yu.A., Glezer M.G., Vasyuk Yu.A. et al. Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011;10 (8):83–89. Russian (Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(8):83–89).
 16. Tendera M., Chassany O., Ferrari R. et al.; SIGNIFY Investigators. Quality of Life With Ivabradine in Patients With Angina Pectoris: The Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease Quality of Life Substudy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9(1):31–8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002091
 17. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T.; ASSOCIATE Investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving β -blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013;168(2):789–794. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.011
 18. Mangiacapra F., Colaio I., Ricottini E. et al. Heart Rate reduction by Ivabradine for improvement of ENDthELial function in patients with coronary artery disease: the RIVENDEL study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:69. doi:10.1007/s00392-016-1024-7
 19. Gloekler S., Traupe T., Stoller M. et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart* 2014;100(2):160–166. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304880
 20. Kroenke K., Strine T.W., Spitzer R.L. et al. The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *J Affect Disord* 2009;114(1–3):163–173. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.026.
 21. Sicari R., Nihoyannopoulos C., Evangelista A. et al. Stress echocardiography expert consensus statement European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiography* 2008;9:415–437. doi:10.1093/ejehocard/jen175
 22. Fihn S.D., Gardin J.M., 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):1–121.

Поступила 15.05.17 (Received 15.05.17)