

Стратегический выбор для пациентов с симптомной хронической ишемической болезнью сердца: почему консервативное лечение лучше?

По материалам XIV Национального конгресса кардиологов Украины, посвященного 50-летию Ассоциации кардиологов Украины, 18-20 сентября, г. Киев

Малоинвазивная перкутанная реваскуляризация миокарда стала рутинным методом лечения пациентов с нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда. Предметом дискуссий остается целесообразность таких вмешательств у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), особенно стабильной стенокардией. Современная медикаментозная терапия стабильной ИБС с симптомами стенокардии доказанно улучшает и прогноз, и качество жизни больных. Обеспечивают ли чрескожная коронарная ангиопластика, шунтирующие операции и стентирование дополнительные преимущества? Ответы на этот и другие важные вопросы прозвучали в лекции специального гостя конгресса – профессора William E. Boden (Медицинский центр г. Олбани, штат Нью-Йорк, США).

Стабильная ИБС считается относительно доброкачественным заболеванием, но даже кратковременная физическая нагрузка может спровоцировать симптомы стенокардии с объективными признаками ишемии на ЭКГ, что лектор проиллюстрировал клиническим примером. После 9,5 мин тредмил-теста у пациента со стабильной стенокардией напряжения депрессия сегмента ST достигает 1,5 мм. При этом на ангиографии наблюдается выраженный стеноз проксимального отдела левой коронарной артерии. Можно ли считать это доброкачественным поражением при доброкачественном заболевании? Если врачами игнорируется стеноз коронарной артерии у больного со стабильной стенокардией, не приведет ли это к повышенному риску развития у пациента инфаркта миокарда (ИМ) и преждевременной смерти, не будет ли при этом упущена возможность лучшего контроля симптомов и повышения качества жизни?

Еще 15-20 лет назад преобладало мнение о целесообразности и даже необходимости чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных с впервые выявленной стабильной стенокардией. В ранних исследованиях ЧКВ у пациентов с хронической ИБС по сравнению с медикаментозным лечением дополнительно облегчало симптомы стенокардии и улучшало переносимость кратковременных физических нагрузок. После обнадеживающих результатов ЧКВ в исследованиях у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) быстро распространилось мнение, что ЧКВ улучшает прогноз при всех формах ИБС. Поэтому считалось, что симптомные пациенты с объективными признаками ишемии миокарда и клинически значимым стенозом коронарных артерий по данным ангиографии, безусловно, нуждаются в реваскуляризации. Вопрос в том, в каком именно вмешательстве – ЧКВ или операции аортокоронарного шунтирования (АКШ)? Поскольку ЧКВ – менее инвазивная процедура, чем операция АКШ, специалисты полагали, что именно чрескожная реваскуляризация должна стать методом выбора.

Метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) Katritsis D.G. et al. (2005), объединивший результаты лечения 2950 больных хронической стабильной ИБС, впервые показал, что ЧКВ в сравнении с

консервативной терапией не снижает риск смерти, ИМ и потребности в последующих реваскуляризациях, то есть не улучшает прогноз у данной категории пациентов, как считалось ранее.

В многоцентровое РКИ COURAGE (профессор Boden – один из авторов этого исследования. – Прим. авт.) с 1999 по 2004 год включили 2287 больных стабильной ИБС с объективными признаками ишемии миокарда (депрессия сегмента ST в покое или ишемия, индуцированная нагрузкой) и стенозом >70% просвета проксимального отдела одной и более коронарной артерии. 1149 пациентов рандомизировали в группу первичной ЧКВ и оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) с коррекцией образа жизни. 1138 больных получали только ОМТ. За средний период наблюдения 4,6 года (у некоторых пациентов длительность наблюдения достигала семи лет) кривые, отражающие частоту наступления первичной конечной точки в обеих группах (смерть от любых причин или ИМ), практически не расходились. Кумулятивная частота событий первичной конечной точки составила 19,0% (211 событий) в группе ЧКВ и 18,5% (202 события) в группе ОМТ (отношение рисков 1,05; 95% доверительный интервал 0,87-1,27; p=0,62). Был сделан вывод о том, что первичная ЧКВ в дополнение к ОМТ у больных стабильной стенокардией не уменьшает риск смерти, ИМ и других сердечно-сосудистых событий.

В пользу медикаментозного ведения пациентов со стабильной стенокардией лектор привел дополнительные аргументы. ОМП при ИБС в те годы, когда проводилось исследование COURAGE, включала средства, модифицирующие течение заболевания (ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибиторы АПФ и бета-блокаторы у постинфарктных больных), а также препараты, влияющие на симптомы ишемии (бета-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты, триметазидин). В исследовании COURAGE у 70% пациентов, которые получали такое лечение в сочетании с коррекцией образа жизни (диета, физическая активность, отказ от курения), в течение всего периода наблюдения поддерживался целевой уровень холестерина на липопротеинов низкой плотности (<100 мг/дл), у 65% больных – уровень САД ниже 130 мм рт. ст., у 95% – уровень ДАД ниже 85 мм рт. ст.; у 45%

участников исследования с сопутствующим СД 2 типа поддерживался уровень гликозилированного гемоглобина <7%. На фоне такой оптимальной терапии дополнительной пользы от ЧКВ получено не было. Можно ли отнести участников исследования COURAGE к категории низкого риска и объяснить этим отсутствие пользы от инвазивного лечения? Характеристики популяции свидетельствуют об обратном: 34% пациентов с диабетом, 71% – с дислипидемией, 29% курильщиков, 39% в прошлом уже перенесли ИМ, средняя длительность стенокардии – 26 мес, в среднем 6 приступов стенокардии в неделю, средний диаметр стеноза коронарной артерии – 82±5%, смертность/частота инфаркта – 4,3% за год. Но прогресс не стоит на месте, и сегодня в распоряжении врачей – еще более эффективные средства фармакотерапии ИБС. Группа болезньюмодифицирующих средств пополнилась тиенопиридином, сартанами, блокаторами альдостерона. В качестве антиишемических средств теперь применяются ранолазин, ивабрадин, никорандил. Логично предположить, что современное медикаментозное лечение ИБС по влиянию на прогноз и качество жизни превосходит возможности инвазивной терапии.

Определяют ли объем ишемизированного миокарда и тяжесть ишемии риск сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной ИБС? Для ответа на этот вопрос 314 участников исследования COURAGE включили в субисследование с оценкой тяжести спонтанной и стресс-индуцированной ишемии методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) (COURAGE nuclear substudy, Shaw L.J. et al., 2008). У пациентов, которые входили в группу ЧКВ + ОМТ, достоверно чаще достигалось устранение ишемии миокарда (уменьшение площади ишемизированного участка на 5% и более по данным ОФЭКТ через 6-18 мес после рандомизации), чем у представителей группы ОМТ, и это сопровождалось улучшением прогноза. Среди больных с устраненной ишемией впоследствии достоверно реже регистрировались смертельные случаи и ИМ.

Почему же коронарная интервенция, устраняя стеноз и ишемию, не влияла на прогноз в основной популяции пациентов со стабильной ИБС? Наиболее приемлемая на сегодня интерпретация



W.E. Boden

результатов исследования COURAGE выглядит так: ЧКВ, направленное на устранение поражений коронарных артерий, которые вызывают симптомы стенокардии (и индуцированную ишемию), эффективно борется с самой стенокардией, но не влияет на общий прогноз, поскольку большинство поражений, которые становятся причиной последующих коронарных событий, не являются обструктивными (стенозы менее 70% просвета артерии).

Отличаются ли в этом плане больные с сопутствующим диабетом? В исследовании BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) 2368 пациентов с СД 2 типа и хронической ИБС рандомизировали к реваскуляризации вмешательством (ЧКВ или АКШ) на фоне интенсивной медикаментозной терапии или только ОМТ. Пятилетняя выживаемость и частота больших сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ или мозговой инсульт) не различались между группами. Только в подгруппе больных, которым выполнялась операция АКШ, за пять лет наблюдения было зарегистрировано достоверно меньше серьезных сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на нейтральные результаты вышеупомянутых исследований, были предприняты новые попытки доказать влияние инвазивного лечения стабильной стенокардии на прогноз, ведь подходы к реваскуляризации миокарда так же, как и медикаментозная терапия, продолжали совершенствоваться. Начиная с первого в истории ЧКВ, которое было выполнено в 1977 г. швейцарцем Андреасом Грюнцигом, и до конца XX века специалисты ориентировались на визуальные критерии стеноза коронарных артерий. В 1993 г. был разработан новый метод оценки тяжести стеноза и эффективности ЧКВ – измерение градиента давления в участках артерии, разделенных стенотическим сужением, до и после выполнения ЧКВ (в англоязычной литературе метод известен как fractional flow reserve, FFR).

В исследовании FAME (Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation, Tonino P.A.L. et al., 2009) отмечалась лучшая выживаемость и меньшая частота ИМ в группе пациентов, у которых решение о выполнении ЧКВ принимали на основании показателя FFR (0,8 и меньше), по сравнению с традиционной визуальной оценкой тяжести стеноза при ангиографии. Но в этом исследовании не было группы сравнения, где больные получали бы только медикаментозное лечение ИБС. Поэтому вскоре было спланировано и проведено исследование FAME 2 (De Bruyne B. et al., 2012), в котором снова сравнивались две стратегии ведения пациентов с хронической ИБС: ЧКВ по критериям FFR на фоне ОМТ и ОМТ без реваскуляризации. По плану в исследование должны были включить 1632 больных в течение двух лет, но набор был досрочно прекращен по прошествии 7 мес наблюдения за первыми 1220 пациентами по причине высокодостоверных различий между группами ЧКВ и консервативного лечения. Такие различия были получены только для одной конечной точки – потребности в экстренных реваскуляризациях по поводу прогрессирующей стенокардии. Их было выполнено 49 в группе консервативного лечения и семь в группе ЧКВ ($p < 0,001$). За короткий период наблюдения было зафиксировано четыре смерти и 29 ИМ без достоверных различий между группами.

Не вдаваясь в подробный разбор недостатков данного исследования, следует отметить, что по основным результатам FAME 2 очень напоминает COURAGE: в обоих исследованиях стратегия ЧКВ уменьшала только потребность в urgentных реваскуляризациях, но не повлияла на твердые конечные точки – смертность и ИМ. Результаты FAME 2 обосновывают внедрение оценки FFR для принятия решений о выполнении или невыполнении ЧКВ при всех функционально значимых стенозах. Но на данный момент действующие консенсусы предписывают использование FFR только

в сомнительных случаях, при затрудненной визуальной оценке степени стеноза (50–70%). Более частое использование FFR требует больше времени и средств на обследование пациентов.

Совершенно другими представляются возможности инвазивных вмешательств в отношении влияния на симптомы стенокардии и качество жизни больных хронической ИБС. В исследовании FAME 2 в обеих группах наблюдалось существенное уменьшение процента пациентов со стенокардией II–IV функциональных классов по классификации Канадского кардиоваскулярного общества, причем в группе ЧКВ через 30 дней и 6 мес от начала лечения таких больных было достоверно меньше, чем в группе, где применялась только медикаментозная терапия (рис. 1).

В рамках исследования COURAGE был проведен NNT-анализ симптоматической эффективности ЧКВ в сравнении со стратегией ОМТ (Weintraub W.S. et al., 2008). Для существенного облегчения стенокардии в одном случае (более существенного, чем под влиянием только медикаментозного лечения) необходимо выполнить ЧКВ 17 пациентам. Причем лучшие результаты ЧКВ наблюдались у больных с исходно более тяжелой ишемией миокарда.

Сопоставление результатов исследований CASS (1990) и COURAGE (2007) наглядно демонстрирует не только высокую симптоматическую эффективность инвазивного лечения, но и прогресс медикаментозной терапии ИБС за эти 17 лет. Если в исследовании CASS количество асимптомных пациентов после АКШ за пятилетний период наблюдения было почти в два раза больше, чем в группе медикаментозной терапии, то в исследовании COURAGE эффективность инвазивной и консервативной стратегий в отношении симптомов стенокардии за такой же период наблюдения различалась уже не так существенно (рис. 2).

Пожоие выводы были сделаны по результатам метаанализа 14 исследований

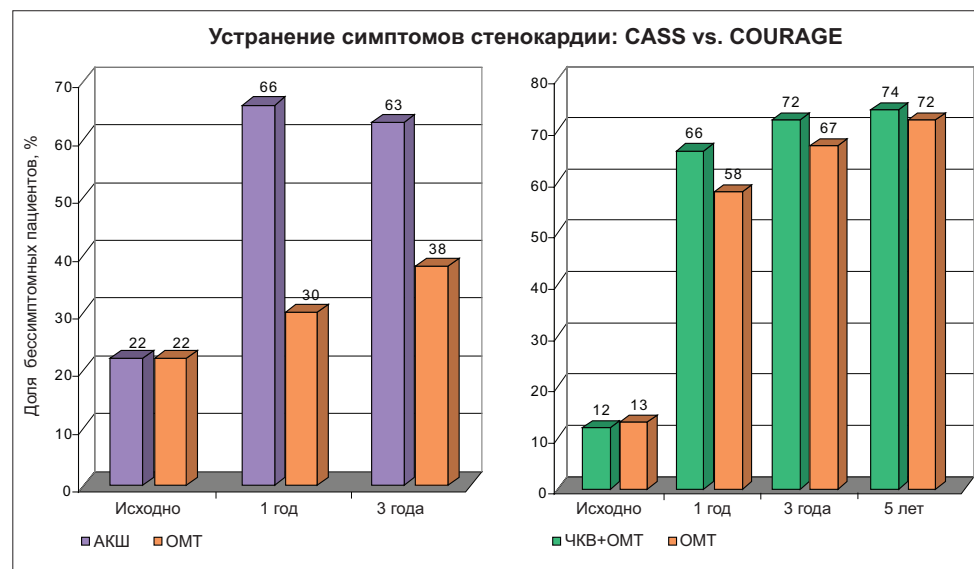


Рис. 2. Эффективность сравниваемых стратегий лечения в отношении симптомов стенокардии по данным исследований CASS (1990) и COURAGE (2007)

с участием в общей сложности 7818 больных (в него вошли и все упомянутые в лекции исследования) (Wijeysundera H.C. et al., 2010). Хотя в целом ЧКВ ассоциировалась с достоверным уменьшением симптомов стенокардии (ОР 1,69; 95% ДИ 1,24–2,30), авторы отметили существенные различия между результатами ранних и недавних исследований. Польза от инвазивного вмешательства в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии ИБС была намного большей в ранних исследованиях (ОР 3,38; ДИ 1,89–6,04), но почти ничтожной в более поздних исследованиях, включая COURAGE (ОР 1,13; ДИ 0,76–1,68; $p = 0,54$). Авторы метаанализа объяснили такие различия прогрессом медикаментозной терапии ИБС.

Комментируя возможности улучшения долгосрочного прогноза у страдающих стабильной стенокардией, лектор процитировал еще одного известного американского кардиолога, профессора Р. Libby: «Реваскуляризационные методы фиксируют внимание на пораженном сегменте артерии, но не на всей артерии и не на всем пациенте, в то время как оптимальная медикаментозная терапия позволяет влиять именно на клинические исходы».

Преимущества и недостатки инвазивных методов лечения стабильной ИБС по отношению к ОМТ суммированы в клиническом руководстве по чрескожным коронарным вмешательствам ACCF/AHA/SCAI (2011):

- ЧКВ уменьшает симптомы и частоту приступов стенокардии;
- ЧКВ не повышает выживаемость больных стабильной стенокардией;
- ЧКВ может повышать краткосрочный риск ИМ;
- ЧКВ не снижает долгосрочный риск ИМ.

Почему же за последние 30 лет наблюдается рост выполнения ЧКВ при хронических формах ИБС (здесь лектор привел только данные США)? Кардиологи обосновывают это так:

- ЧКВ позволяет добиваться лучших результатов лечения ишемии согласно гипотезе «открытой артерии»;
- предпочтение действия бездействию – ЧКВ проводится, чтобы в дальнейшем не сожалеть об упущенной возможности предупредить развитие ИМ;
- ЧКВ осуществляется, чтобы спокойнее было пациенту, чтобы оправдать его ожидания от лечения;

– ЧКВ проводится, чтобы избежать судебного преследования за неоказание должной медицинской помощи.

В пользу консервативной стратегии ведения больных стабильной стенокардией свидетельствуют следующие факты:

- в 16 РКИ с участием в общей сложности 8820 пациентов (включая COURAGE, FAME 2 и BARI 2D) у больных, перенесших ЧКВ, не уменьшался риск смерти, ИМ, инсульта и других серьезных кардиоваскулярных событий по сравнению с группами медикаментозного лечения;

- агрессивная медикаментозная терапия с коррекцией образа жизни может безопасно применяться у большинства пациентов; только у 1/3 из них в течение семи лет может потребоваться выполнение ЧКВ из-за нарастания тяжести стенокардии, в то время как 2/3 обойдутся даже без однократного инвазивного вмешательства.

Первичное стентирование у больных стабильной ИБС также не улучшает долгосрочный прогноз. Метаанализ восьми РКИ, в которых более чем у половины пациентов из групп ЧКВ выполнялось стентирование, не выявил достоверных отличий смертности и частоты ИМ от групп, где применялось только медикаментозное лечение (K. Stergiopoulos et al., 2012).

Можно ли получить больше пользы от ЧКВ у больных с более тяжелой ишемией? Для ответа на этот вопрос спланировано новое международное исследование ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches). Профессор Voden вошел в число главных исследователей в проекте ISCHEMIA, в котором проверяется гипотеза о долгосрочных преимуществах стратегии первичной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ) на фоне ОМТ в сравнении с ОМТ у больных стабильной стенокардией с подтвержденной среднетяжелой или тяжелой ишемией миокарда. Комбинированная первичная конечная точка – кардиоваскулярная смерть или ИМ. Также тестируется вторичная гипотеза о том, что реваскуляризация улучшает качество жизни у данной категории пациентов. До 2019 г. планируется включить 8 тыс. больных. До получения результатов этого исследования любые представления о влиянии инвазивного лечения на долгосрочный прогноз при хронической ИБС следует считать безосновательными и иллюзорными.

Подготовил Дмитрий Молчанов

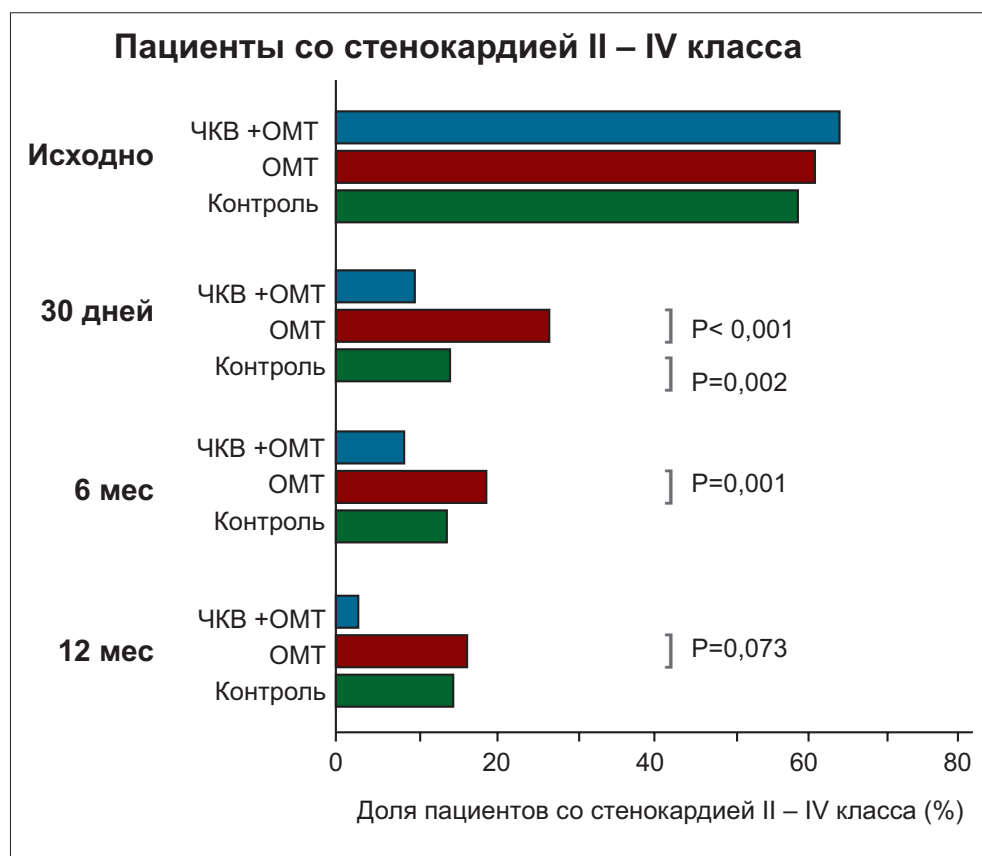


Рис. 1. Эффективность инвазивной и консервативной стратегий лечения в отношении симптомов стенокардии по данным исследования FAME 2