Сравнительная эффективность двух тактик лечения больных со стабильным течением ишемической болезни сердца — тактики, основанной на выполнении чрескожных вмешательств на коронарных артериях с оценкой фракционного резерва кровотока, и изолированного применения оптимальной лекарственной терапии: результаты рандомизированного исследования FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2)

Источник: *De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B., et al.* Fractional Flow ReserveGuided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2012; 367:991—1001.

У больных со стабильным течением ишемической болезни сердца и функционально значимым стенозом коронарных артерий (КА) выполнение чрескожного вмешательства на КА с учетом фракционного резерва кровотока (ФРК) в сочетании с оптимальной лекарственной терапией (ОЛТ) по сравнению с изолированной ОЛТ приводит к уменьшению потребности в выполнении неотложной реваскуляризации. У больных, включенных в регистр, у которых по данным оценки ФРК отсутствовали функционально значимые стенозы КА, прогноз был благоприятным на фоне изолированного применения ОЛТ.

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
КА — коронарная артерия
ОКС — острый коронарный синдром
ОЛТ — оптимальная лекарственная терапия
СЛП — стенты с лекарственным покрытием
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
ФК — функциональный класс
ФРК — фракционный резерв кровотока
ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях
ЭКГ — электрокардиограмма

Предпосылки к проведению исследования

Выполнение чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧВКА) приводит к улучшению прогноза у больных с коронарным синдромом (ОКС) [1]. В то же время существуют противоречивые данные о том, что у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) ЧВКА имеет преимущества перед оптимальной лекарственной терапией (ОЛТ) в качестве начальной тактики лечения [2—5]. Возможные преимущества ЧВКА у таких больных могут зависеть от наличия и выраженности ишемии миокарда [6—8]. Выполнение ЧВКА в участках коронарных артерий (КА), стеноз которых не приводит к развитию ишемии, неэффективно [9], а возможно, даже вредно [10]. Тщательное выявление стенозированных участков КА, которые обусловливают развитие ишемии, считается важным для получения наибольших преимуществ реваскуляризации у больных со стабильным течением ИБС.

Фракционный резерв кровотока (ФРК) представляет собой индекс, основанный на результатах измерения давления с помощью специальных электронных датчиков, располагающихся на проводниковом катетере, в ходе выполнения коронарографии; с помощью этого индекса оценивают возможность развития ишемии миокарда за счет стеноза определенного участка КА [11—14]. Эффективность выполнения ЧВКА с учетом оценки ФРК по сравнению с ЧВКА, основанной только на результатах коронарографии, подтверждена надежными клиническими данными [9, 10, 14—17].

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных со стабильным течением ИБС выполнение ЧВКА с учетом оценки ФРК при использовании стентов с лекарственным покрытием (СЛП) в сочетании с ОЛТ будет более эффективно, чем изолированная ОЛТ, для снижения общей смертности, а также частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или незапланированных госпитализаций, сопровождающихся выполнением неотложной реваскуляризации.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное исследование, выполненное в 28 исследовательских центрах Европы и Северной Америки, в которое были включены все последовательно обследованные больные со стабильным течением ИБС, характеристики которых удовлетворяли критериям включения; средняя продолжительность наблюдения в группе ЧВКА в сочетании с ОЛТ, группе изолированного применения ОЛТ и у больных, включенных в регистр, достигала 213±128, 214±127 и 206±119 дня соотв.

Больные

В исследование включали находящихся в стабильном состоянии больных, у которых имелись показания к выполнению ЧВКА, а также ангиографические признаки поражения 1, 2 или 3 КА. Вначале исследователь на основании клинических и ангиографических данных определял, в каких стенозированных участках КА потребуется выполнение ЧВКА. Затем оценивали ФРК с использованием спе-

циальных электронных датчиков, располагающихся на проводниковом катетере (PressureWire Certus or PressureWire Aeris, St. Jude Medical) во время гиперемии, вызванной введением аденозина, с целью оценки тяжести гемодинамических нарушений в области каждого из стенозированных участков КА. При наличии хотя бы одного стеноза крупной КА, для которого ФРК соответствовал 0,80 или менее, больных с помощью интерактивной голосовой системы рандомизированно распределяли в группу выполнения ЧВКА в сочетании с ОЛТ (группа ЧВКА-ОЛТ) или группу изолированного применения ОЛТ (группа ОЛТ). Рандомизацию выполняли с помощью специальной компьютерной программы. Использовали стратификационную рандомизацию с учетом исследовательского центра. В каждой страте использовали блоковую рандомизацию со случайным определением размера блоков. Больные со стенозом КА, но при ФРК более 0,80 включались в регистр и принимали ОЛТ. Случайно отобранные 50% больных, включенных в регистр, наблюдались в соответствии с таким же протоколом, как и больные, включенные в рандомизированное исследование. Больные не имели информации о результатах распределения в определенную группу. Все включенные в исследование больные подписали информированное согласие. Подробно исходные характеристики больных представлены в таблице.

Вмешательство

Всем больным были назначены аспирин в дозе от 80 до 325 мг/сут, метопролол в дозе от 50 до 200 мг/сут (или любой другой селективный блокатор β_1-адренорецепторов, как изолированно, так и в сочетании с антагонистом кальция или длительно действующим нитратом), лизиноприл (в дозе 5 мг/сут или более либо другой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента — АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II в случае непереносимости ингибиторов АПФ) и аторвастатин (в дозе от 20 до 80 мг/сут или другой статин со сходной эффективностью как изолированно, так и в сочетании с эзетимибом с целью снижения концентрации холестерина — ХС липопротеинов низкой плотности — ЛПНП до менее 1,8 ммоль/л).

Больные, распределенные в группу ЧВКА-ОЛТ, принимали насыщающую дозу клопидогрела 600 мг и аспирин непосредственно до начала вмешательства, если ранее они не применяли такие препараты. Во всех случаях наличия стенозов КА при ФРК 0,80 или менее выполняли ЧВКА со стентированием СЛП второго поколения. После ЧВКА все больные принимали клопидогрел в дозе 75 мг/сут в течение не менее 12 мес в дополнение к ОЛТ. Всем больным выдавали специальные бланки для еженедельной записи принимаемых лекарственных препаратов и их доз. Всех куривших больных консультировали по поводу возможности отказа от курения. При наличии сахарного диабета больных направляли к специалисту для обеспечения оптимальной гипогликемической терапии.

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в состоянии покоя. До начала выполнения коронарографии, а затем через 12 и 24 ч после включения в исследование у всех больных измеряли концентрацию в крови креатинфосфокиназы и ее фракции МВ. Больные должны были посещать исследовательский центр через 1 и 6 мес после включения в исследование, а затем через 1, 2, 3, 4 и 5 лет. Исходно и во время запланированных посещений исследовательского центра больные получали информацию о наличии или отсутствии (при наличии выясняли также выраженность) стенокардии, трудоспособности, а также о числе принимаемых препаратов и их дозах для лечения заболевания сердца. Кроме того, оценивали качество жизни больных с помощью опросника EQ-5D (European Quality of Life-5 Dimensions) [18], а также регистрировали ЭКГ в состоянии покоя и измеряли концентрацию в крови ХС и его фракций и оценивали объем использования больным ресурсов здравоохранения.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: комбинированный показатель общей смертности и частоты развития несмертельного ИМ или незапланированной госпитализации с целью выполнения неотложной реваскуляризации в течение первых 2 лет наблюдения. Дополнительные показатели включали отдельные компоненты основного показателя, а также смертности от осложнений заболевания сердца, частоту выполнения реваскуляризации не по неотложным показаниям и функциональный класс (ФК) стенокардии. Все оцениваемые клинические исходы подтверждались членами независимого комитета, у которых не было информации о результатах распределения больных в группы определенной тактики. При этом для каждого случая выполнения реваскуляризации прилагалось подробное описание вмешательства. Реваскуляризацию считали неотложной, если больной госпитализировался со стойкой или усиливающейся болью в грудной клетке (как при наличии изменений сегмента ST или зубцов Т на ЭКГ, так и их отсутствие, или при повышении концентрации биомаркеров в крови), а сама реваскуляризация выполнялась во время данной госпитализации.

Методы статистического анализа

Исследование обладало достаточной статистической мощностью для проверки гипотезы о том, что выполнение ЧВКА в сочетании с ОЛТ имеет преимущества по сравнению с ОЛТ по влиянию на частоту развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, в течение 24 мес после вмешательства. На основании результатов ранее выполненных исследований и с использованием биноминальных пропорций было рассчитано, что кумулятивная частота развития клинических исходов, включенных в основной показатель, в течение 24 мес в группе ЧВКА-ОЛТ и группе ОЛТ должна достигать 12,6 и 18% соответственно [3, 19—21], что соответствовало СОР за счет выполнения ЧВКА на 30%, а при включении 816 больных в каждую группу статистическая мощность исследования для выявления такого СОР будет достигать 84% при ошибке I типа 0,05 для двустороннего критерия. Непрерывные данные представляли в виде среднего значения и стандартных отклонений, а качественные признаки — в виде абсолютного числа больных, у которых они отмечались, и процент больных с такими признаками. Анализ данных проводили исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение. При сравнении частоты развития неблагоприятных исходов между группами для расчета 95% ДИ применяли метод Мантела—Кокса, а для расчета соответствующих значений p использовали логранговый критерий. Для основного показателя и его основных компонентов строили кривые Каплана—Мейера.

В ходе выполнения поискового анализа также рассчитывали отношения рисков для выполнения неотложной реваскуляризации, показанием к которой был ИМ или

нестабильная стенокардия, сопровождавшаяся изменениями на ЭКГ ишемического характера. Для оценки взаимодействия между эффектом лечения и выполнением таких вмешательств использовали критерий χ^2. Анализ исходов в определенные сроки после вмешательства выполняли к 7-му дню после рандомизации с расчетом отношения риска отдельно для исходов, которые развились до 7-го дня после рандомизации, и исходов, развившихся в период между 8-м днем после рандомизации и окончанием наблюдения. Затем выполняли тест на взаимодействие между применявшимся лечением и временем наблюдения (в течение первых 7 дней и в течение последующего периода). Для всех типов анализа продолжительности периода до развития неблагоприятного клинического исхода (т.е. для анализа в целом и для анализа исходов в определенные сроки после вмешательства) для каждого типа исходов данные о больных включали в анализ как незавершенные (цензурированные) наблюдения; при этом использовали данные, полученные в момент развития неблагоприятного исхода. Все виды анализа выполняли независимые статистики из академического центра клинических испытаний (CTU Bern, университет г. Берн, Швейцария) с помощью пакета программ Stata, версия 11.2.

Результаты

По рекомендации членов независимого комитета по наблюдению за данными и безопасностью отбор больных для включения в исследование был прекращен 15 января 2012 г. на основании достижения статистически высокозначимых различий по основному показателю между группой ЧВКА-ОЛТ и группой ОЛТ. В период между 15 мая 2010 г. и 15 января 2012 г. в исследование были включены 1220 больных. В целом хотя бы один стеноз в крупной КА с ФРК 0,80 или менее выявлялся у 888 больных, которых включали в группу ЧВКА-ОЛТ (n=447) или группу ОЛТ (n=441). У 332 больных с ангиографическими признаками значимого стеноза КА ФРК превышал 0,80; эти больные были включены в регистр и у них применялась только ОЛТ. Средняя продолжительность наблюдения в группе ЧВКА-ОЛТ, группе ОЛТ и у больных, включенных в регистр, достигала 213±128, 214±127 и 206±119 дня соответственно.

Результаты анализа исходных характеристик включенных в исследование больных (см. таблицу) свидетельствовали о том, что у рандомизированных больных по сравнению с больными, включенными в регистр, чаще отмечались заболевание периферических сосудов и поражение многих КА. Сахарный диабет и стенокардия, соответствующая II—IV ФК по классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), имелись у 25 и 65% больных соответственно. У рандомизированных больных число участков пораженных КА и участков КА со стенозом более 70% было не больше, чем у больных, включенных в регистр. У рандомизированных больных общее число участков КА со стенозом, в которых по данным ангиографии следовало выполнить ЧВКА, достигло 1601, в то время как на основании данных о снижении ФРК до 0,80 или менее число таких участков уменьшилось до 1304, а диапазон ФРК в них составлял от 0,19 до 0,80.

К 15 января 2012 г. в целом у 75 больных, которые были рандомизированы, развился хотя бы один неблагоприятный клинический исход, включенный в основной показатель. В группе ЧВКА-ОЛТ по сравнению с группой ОЛТ был статистически значимо меньший процент больных, у которых развились неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель (такие исходы развивались у 4,3 и 12,7% больных соответственно; отношение риска 0,32 при 95% ДИ от 0,19 до 0,53; p<0,001). Среди больных, включенных в регистр, у 5 (3%) развился хотя бы один неблагоприятный исход, включенный в основной показатель. Между группой ЧВКА-ОЛТ и больными, включенными в регистр, отмечалось небольшое различие по основному показателю (отношение риска 1,29 при 95% ДИ от 0,49 до 3,39; p=0,61), но между группой ОЛТ и больными, включенными в регистр, различие по этому показателю оказалось выраженным (отношение риска 4,32 при 95% ДИ от 1,75 до 10,66; p=0,001).

Результаты анализа дополнительных показателей свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами ЧВКА-ОЛТ и ОЛТ по общей смертности и частоте развития ИМ, но частота выполнения неотложной реваскуляризации статистически значимо различалась между группами (отношение риска 0,13 при 95% ДИ от 0,06 до 0,30; p<0,001). В подгруппе больных (n=56), у которых была выполнена неотложная реваскуляризация, показаниями к выполнению вмешательства был ИМ у 12 (21,4%); нестабильная стенокардия, которая сопровождалась признаками ишемии миокарда на ЭКГ — у 15 (26,8%) и нестабильная стенокардия, диагностированная на основании кинических данных — у 29 (51,8%). Результаты поискового анализа свидетельствовали о том, что у 4 (0,9%) больных в группе ЧВКА-ОЛТ и у 23 (5,2%) больных в группе ОЛТ была выполнена неотложная реваскуляризация, показанием к которой был ИМ или нестабильная стенокардия с признаками ишемии на ЭКГ (отношение риска 0,13 при 95% ДИ от 0,04 до 0,43; p<0,001). Кроме того, в группе ЧВКА-ОЛТ по сравнению с группой ОЛТ отмечалось статистически значимое снижение вероятности выполнения любой реваскуляризации (отношение риска 0,14 при 95% ДИ от 0,08 до 0,26) или реваскуляризации, которая не считалась неотложной (отношение риска 0,17 при 95% ДИ от 0,08 до 0,39). У больных, которые были включены в регистр, общая смертность, а также частота развития ИМ, выполнения неотложной реваскуляризации или реваскуляризации, не считавшейся неотложной, была низкой.

Преимущество применяемой тактики лечения в группе ЧВКА-ОЛТ становилось более устойчивым после 7 дней, прошедших с момента рандомизации; причем отмечено статистически значимое взаимодействие между временем и эффектом вмешательства по влиянию на основной показатель, на такие его отдельные компоненты, как общая смертность и частота развития ИМ, а также на комбинированный показатель общей смертности и частоты развития ИМ; выявлялась также тенденция к взаимодействию с частотой выполнения неотложной реваскуляризации. Результаты стратификационного анализа в подгруппах свидетельствовали о сходных эффектах вмешательства в подгруппах больных с разными характеристиками; однако преимущество выполнения ЧВКА было более выраженным у больных с поражениями КА, для которых ФРК составлял 0,65 или менее, по сравнению с больными, у которых ФРК был больше (p=0,01 для взаимодействия). Кроме того, в группе ЧВКА-ОЛТ по сравнению с группой ОЛТ и больными, включенными в регистр, в большей степени уменьшился процент больных, у кото-

рых стенокардия соответствовала II—IV ФК по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ.

Выводы

У больных со стабильным течением ИБС и функционально значимым стенозом КА выполнение ЧВКА с учетом ФРК в сочетании с ОЛТ по сравнению с изолированной ОЛТ приводит к уменьшению потребности в выполнении неотложной реваскуляризации. У больных, включенных в регистр, у которых по данным оценки ФРК отсутствовали функционально значимые стенозы КА, прогноз был благоприятным на фоне изолированного применения ОЛТ.

Комментарий

В ходе выполнения исследования FAME 2 у больных со стабильным течением ИБС и гемодинамически значимым поражением КА сравнивали тактику, основанную на выполнении ЧВКА с учетом современных стандартов качества, в сочетании с ОЛТ и тактику, включающую изолированную ОЛТ. Выполнение ЧВКА с учетом результатов оценки ФРК и имплантацией СЛП по сравнению с применением только ОЛТ приводит к статистически значимому улучшению клинических исходов. Различия между двумя тактиками лечения в основном были обусловлены увеличением в 8 раз необходимости выполнения неотложной реваскуляризации в группе ОЛТ. Показанием к выполнению неотложной реваскуляризации в 50% случаев становились повышение концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови, изменения на ЭКГ ишемического характера или их сочетание. Результаты анализа исходов в определенные сроки после вмешательства свидетельствовали о том, что преимущество выполнения ЧВКА в сочетании с ОЛТ было более выраженным через 8 дней после рандомизации или более по сравнению с первыми 7 днями после рандомизации. Причем результаты анализа взаимодействия между временем и частотой развития таких неблагоприятных исходов, как смерть от любой причины и ИМ, позволяют предположить, что преимущества выполнения ЧВКА в сочетании с ОЛТ могут становиться более выраженными с увеличением продолжительности наблюдения. Процент больных, у которых стенокардия соответствовала II—IV ФК по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ, был статистически значимо меньше в группе ЧВКА-ОЛТ, чем в группе ОЛТ. Более того, у 25% больных, которым первоначально предполагалось выполнение ЧВКА, ни один из стенозов КА, которые визуализировались на ангиограммах, не был гемодинамически значимым по данным измерения ФРК. В этой подгруппе тактика, основанная только на применении ОЛТ, сопровождалась очень низкой частотой развития неблагоприятных клинических исходов.

Различия между результатами данного исследования и ранее выполненных клинических испытаний, включавших больных со стабильным течением ИБС [3, 4], могли быть обусловлены несколькими факторами. Во-первых, в ранее выполненные исследования по сравнительной оценке эффективности разных методов реваскуляризации и ОЛТ больных включали преимущественно на основании результатов ангиографии как при подтверждении ишемии миокарда, так и в его отсутствие. Вполне вероятно, что у достаточно большого числа больных могла быть лишь умеренно выраженная ишемия. Даже в исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), в котором у 85% больных выполнялись неинвазивные нагрузочные тесты [3], менее чем у 30% больных объем ишемизированного миокарда превышал 10% [8]. В повседневной клинической практике неинвазивные нагрузочные тесты до направления на плановое ЧВКА выполняют менее чем у 50% больных [22]. В то же время в исследование FAME 2 у всех рандомизированных больных выявлялся хотя бы один функционально значимый стеноз КА. Более того, среднее значение ФРК в крупных эпикардиальных артериях, достигающее 0,68, позволяет предположить наличие большой площади миокарда, в котором была высокая вероятность развития ишемии. Больных с низким риском развития осложнений, у которых значение ФРК свидетельствовало о невысокой вероятности развития ишемии миокарда, рандомизированно не распределяли в группы вмешательства, а включали в регистр для наблюдения за ними, так что схема исследования FAME 2 отличалась от таковой ранее выполненных клинических испытаний.

Во-вторых, в группе ЧВКА-ОЛТ у больных с несколькими стенозами КА ЧВКА выполняли только на пораженных участках с ФРК 0,80 или менее. Такой подход, основанный на оценке ФРК, сопровождался в целом более благоприятным клиническим исходом по сравнению с выполнением ЧВКА только на основании результатов ангиографии [10]. Такие особенности данного исследования позволяют объяснить сходную частоту развития неблагоприятных исходов в группе ЧВКА-ОЛТ и у включенных в регистр и применявших ОЛТ больных, имеющих сходные характеристики в отсутствие функционально значимых поражений КА.

В-третьих, ЧВКА выполняли с применением СЛП, что обусловливает меньшую частоту выполнения повторных реваскуляризаций [19—21]. Применяемая в ходе выполнения исследования FAME 2 противоишемическая терапия была сходной с таковой у больных, включенных в исследование COURAGE [23], и, вероятно, ее объем превышал таковой в обычной клинической практике [24]. Как бы там ни было, применение ОЛТ не предотвращало статистически значимое увеличение частоты незапланированных госпитализаций, при которых выполнялась неотложная реваскуляризация у больных, рандомизированных в группу применения только ОЛТ, по сравнению с больными, включенными в группу ЧВКА-ОЛТ.

Наконец, основной показатель в данном исследовании включал не только общую смертность и частоту развития ИМ, но и частоту выполнения неотложной реваскуляризации, т.е. компонент, который не включался в основной показатель в ранее выполненных исследованиях. Определение неотложной реваскуляризации было более строгим для более надежного отграничения его от реваскуляризации, которая имела клинические основания, но не была неотложной. По заключению членов независимого клинического комитета, у которых не было информа-

ции о результатах распределения больных в группы определенной тактики лечения, клинические проявления заболевания у больных, которым выполняли неотложную реваскуляризацию, соответствовали критериям ОКС. У 50% больных, которым выполнялась неотложная реваскуляризация, нестабильный характер симптомов заболевания подтверждался депрессией сегмента ST, а также повышением уровня биомаркеров повреждения миокарда в крови или сочетанием таких признаков. Известно, что при развитии ОКС требуется госпитализация больного, а прогноз может быть неблагоприятным; в таких случаях предшествующее лечение следует считать неэффективным. Более того, следует учитывать данные о том, что у больных с ОКС и высоким риском развития осложнений реваскуляризация миокарда может повысить выживаемость и снизить частоту развития ИМ [25—27].

Следует отметить, что исследование FAME 2 имеет ряд ограничений. Во-первых, из-за преждевременного прекращения включения больных в исследование период наблюдения за ними был необычно коротким, слишком коротким, чтобы рестенозы КА могли развиться как проявление осложнений ЧВКА. Различия между группами ЧВКА-ОЛТ и ОЛТ по общей смертности и частоте развития ИМ, которые были отмечены в ходе относительно недавно выполненного регистра [28], не удалось подтвердить в ходе данного исследования. Однако различия между группами по основному показателю были выраженными и постоянно увеличивались со временем; следовательно, члены комитета по наблюдению за данными и безопасностью считали неприемлемым подвергать больных с функционально значимыми стенозами КА дальнейшему риску выполнения неотложной реваскуляризации миокарда. Во-вторых, несмотря на то что результаты рандомизации были скрыты [29], нельзя исключить, что знание о наличии стенозов КА могло повлиять на решение о выполнении реваскуляризации. В-третьих, даже, несмотря на то что степень соблюдения больными предписанной лекарственной терапии была высокой, ОЛТ не включала вмешательства, выполняемые медицинскими сестрами, цель которых включала изменение образа жизни и снижение факторов риска. Такие вмешательства применялись в ходе выполнения исследования COURAGE в качестве компонента ОЛТ [23]. В-четвертых, используемая тактика лечения больных в исследовании FAME 2 соответствовала современным клиническим рекомендациям [30], в которых применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии считается обоснованной только в случае выполнения стентирования КА. По мнению авторов исследования, маловероятно, что различия в лекарственной терапии могли обусловливать выраженные различия между группами по влиянию на основной показатель.

Таким образом, у больных со стабильным течением ИБС и наличием хотя бы одного стеноза КА с ФРК 0,80 или менее выполнение ЧВКА с учетом результатов ФРК и с использованием СЛП в сочетании с ОЛТ по сравнению с применением только ОЛТ приводит к снижению частоты выполнения неотложной реваскуляризации. У больных с функционально незначимыми стенозами КА изолированное применение только ОЛТ сопровождается очень хорошим прогнозом независимо от ангиографических признаков стеноза КА.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование***

Характеристика	Группа ЧВКА-ОЛТ	Группа ОЛТ	Больные, включенные в когорту	*p*
Общее число больных	447	441	166	
Возраст, годы	63,52±9,35	63,86±9,62	63,58±9,75	0,90
Мужской пол, число больных (в %)	79,6	76,6	68,1	0,005
Индекс массы тела, кг/м^2	28,29±4,27	28,44±4,55	27,83±3,94	0,14
Наличие в анамнезе определенных заболеваний или факторов риска, число больных (в %):				
наличие семейного анамнеза преждевременного развития ИБС	48,3	46,9	45,8	0,65
курение в настоящее время	19,9	20,4	21,1	0,79
артериальная гипертония	77,6	77,8	81,9	0,23
гиперхолестеринемия	73,8	78,9	71,1	0,15
любой сахарный диабет	27,5	26,5	25,3	0,65
инсулинзависимый сахарный диабет	8,7	8,8	6	0,24
почечная недостаточность	1,8	2,7	4,2	0,14
заболевание периферических сосудов	9,6	10,7	4,8	0,03
инсульт или ПНМК	7,4	6,3	6	0,69
ИМ	37,1	37,8	36,6	0,83
предшествующее выполнение ЧВКА в пораженной КА	17,9	17,2	20,5	0,37
Стенокардия определенного ФК по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ, число больных (в %)				0,64
отсутствие клинических проявлений	11,9	10,5	10,2	
I ФК	18,3	22,3	25,3	
II ФК	45,6	44,8	44,6	
III ФК	17,9	14,8	13,9	
IV ФК (при стабилизации)	6,3	7,7	6	
Наличие бессимптомной ишемии миокарда, число больных (в %)	16,3	16,6	16,3	0,96
ФВ ЛЖ менее 50%, число больных (в %)	19,6	13,7	18	0,69
Данные ангиографии:				
среднее на 1 больного число КА, в которых по данным ангиографии имелись значимые поражения	1,87±1,05	1,73±0,94	1,32±0,59	<0,001
определенное число артерий, в которых выявлялся хотя бы один пораженный участок, число больных (в %):				<0,001
1	56,2	59,2	81,9	
2	34,9	33,1	15,7	
3	8,9	7,7	2,4	
наличие хотя бы одного значимого поражения в проксимальной и средней части ЛПНА, число больных (в %)	65,1	62,6	44,6	<0,001
Результаты оценки ФРК:				
среднее число участков КА с функционально значимым поражением на 1 больного	1,52±0,78	1,42±0,73	0,03±0,17	<0,001
определенное число КА, в которых имеется хотя бы один участок с функционально значимым поражением, число больных (в %)				<0,001
1	74	77,8	3	
2	22,8	19,3	0	
3	3,1	2,9	0	
наличие хотя бы одного функционально значимого поражения в проксимальной и средней части ЛПНА, число больных (в %)	62,4	59,6	0,6	<0,001
Характеристика поражений КА				
Общее число поражений КА	890	815	241	
Результаты ангиографии:				
число поражений КА со стенозом более 50% диаметра просвета	94	93,7	90,9	0,13
наличие стенозов определенной выраженности в процентах от диаметра просвета, число больных (в %):				<0,001
менее 50%	6	6,3	9,1	
50—69%	35,6	40,6	73	
79—90%	43	40,6	15,8	
более 90%	11,3	9,8	0	
полная окклюзия	4	2,7	2,1	
Результаты оценки ФРК:				
число пораженных участков КА с ФРК менее 0,80 (в %)	76,3	76,7	2,1|	<0,001
средний ФРК в участках поражения КА с ФРК менее 0,80	0,68±0,10	0,68±0,15	0,50±0,00	0,01

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано другое. ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях; ОЛТ — оптимальная лекарственная терапия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения; ИМ — инфаркт миокарда; ФК — функциональный класс; КА — коронарная артерия; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ЛПНА — левая передняя нисходящая артерия; ФРК — фракционный резерв кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A., et al.* Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005;293:2908—2917.
2. *Katritsis D.G., Ioannidis J.P.A.* Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. Circulation 2005;111:2906—2912.
3. *Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503—1516.
4. 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.
5. *Mukherjee D., Moliterno D.J.* Effectiveness of PCI for non-acute coronary artery disease. Lancet 2009;373:870—872.
6. *Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., et al.* 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.
7. *Pijls N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., et al.* Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:2105—2111.
8. *Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., et al.* 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.
9. *Bech G.J., De Bruyne B., Pijls N.H.J., et al.* Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. Circulation 2001;103:2928—2934.
10. *Tonino P.A.L., De Bruyne B., Pijls N.H.J., et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2009;360:213—224.
11. *Pijls N.H.J., van Son J.A., Kirkeeide R.L., et al.* Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood f low by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1993;87:1354—1367.
12. *De Bruyne B., Pijls N.H., Paulus W.J., et al.* Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. J Am Coll Cardiol 1993;22:119—126.
13. *De Bruyne B., Baudhuin T., Melin J.A., et al.* Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans: validation with positron emission tomography. Circulation 1994;89:1013—1022.
14. *Pijls N.H.J., de Bruyne B., Peels K., et al.* Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. N Engl J Med 1996;334:1703—1708.
15. *Hamilos M., Muller O., Cuisset T., et al.* Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. Circulation 2009;120:1505—1512.
16. *Muller O., Mangiacapra F., Ntalianis A., et al.* Long-term follow-up after fractional flow reserve-guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Interv 2011;4:1175—1182.
17. *Puymirat E., Peace A., Mangiacapra F., et al.* Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease. Circ Cardiovasc Interv 2012;5:62—68.
18. *Windecker S., Serruys P.W., Wandel S., et al.* Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. Lancet 2008;372:1163—1173.
19. *Stone G.W., Rizvi A., Newman W., et al.* Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. N Engl J Med 2010;362:1663—1674.
20. *Serruys P.W., Silber S., Garg S., et al.* Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. N Engl J Med 2010;363:136—146.
21. Agency for Healthcare Research and Quality. Calculating the U.S. population based EQ-5D index score. August 2005 (http://www.ahrq.gov/rice/EQ5Dscore.htm).
22. *Lin G.A., Dudley R.A., Lucas F.L., et al.* Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. JAMA 2008;300:1765—1773.
23. *Maron D.J., Boden W.E., O'Rourke R.A., et al.* Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:1348—1358.
24. *Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S.* Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med 2012;125:882—887.
25. *Wallentin L., Lagerqvist B., Husted S., et al.* Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. Lancet 2000;356:9—16.
26. *Fox K.A., Poole-Wilson P.A., Henderson R.A., et al.* Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial: Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet 2002;360:743—751.
27. *Damman P., Hirsch A., Windhausen F., et al.* ICTUS Investigators. 5-Year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial: a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non- ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2010;55:858—864.
28. *Hannan E.L., Samadashvili Z., Cozzens K., et al.* Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. Circulation 2012;125:1870—1879.
29. *Juni P., Altman D.G., Egger M.* Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ 2001;323:42—46.
30. *Simoons M.L., Windecker S.* Chronic stable coronary artery disease: drugs vs revascularization. Eur Heart J 2010;31:530—541.