

## Редакционная статья

© Е.З. ГОЛУХОВА, 2016

УДК 616.127-089.168

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.01

### **Реваскуляризация миокарда: новые рандомизированные исследования с противоречивыми результатами**

*Е.З. Голухова*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением, заместитель главного редактора журнала

### **Myocardial revascularization: new randomized trials with controversial results**

*E.Z. Golukhova*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna, MD, DM, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief of Department, Deputy Chief Editor of the Journal

---

В течение последних месяцев появились и были доложены на крупнейшем международном форуме ТСТ 2016 результаты 2 новых исследований по сопоставлению разных методов реваскуляризации миокарда с противоречивыми результатами.

В рандомизированном исследовании NOBLE (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study) сравниваются отдаленные (5-летние) результаты аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с использованием стентов с биодеградируемым полимерным (биолимус) покрытием при незащищенном поражении ствола левой коронарной артерии (ЛКА) [1]. В группу АКШ вошли 592 больных и столько же пациентов были включены в группу ЧКВ; средний возраст данных больных составил 66,2 года; 22% из них – женщины. Согласно

критериям включения в исследование вошли больные со значимым поражением ствола ЛКА (визуально стеноз более 50% или фракционный резерв кровотока (fractional flow reserve – FFR) 0,08 и менее), локализованным в зоне устья, средней части или бифуркации. Допустимым являлось наличие дополнительно не более 3 неосложненных поражений коронарного русла, а также мнение кардиолога и кардиохирурга о сопоставимости результатов реваскуляризации, достигаемых при АКШ или ЧКВ. В качестве критериев исключения рассматривали наличие дополнительных осложненных поражений коронарного русла, хронических окклюзий, бифуркационных поражений, требующих имплантации 2 стентов, выраженную кальцификацию коронарного сосуда, острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента *ST* в течение

предшествующих 24 ч, а также ожидаемую продолжительность жизни менее 1 года или исключительно высокие периоперационные риски АКШ или ЧКВ.

Пятнадцать процентов больных, включенных в исследование, страдали сахарным диабетом, 80% – наблюдались с диагнозом хронической ишемической болезни сердца (ИБС), а 18% – перенесли острый коронарный синдром (ОКС). Средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила 60%. В 51,8% случаев SYNTAX Score составил низкие значения (менее 22); 8,6% больных имели высокие показатели SYNTAX Score. Дистальное бифуркационное поражение ствола ЛКА имели 81% больных. В группе больных, которым выполняли ЧКВ, в 74% случаев использовали внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), при этом общая длина стентированного участка ствола ЛКА составила 24 мм. В группе АКШ в 16% случаев операцию выполняли на работающем сердце, артериальные кондуиты использовали в 94% случаев.

Первичные конечные точки: летальные исходы, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация при ЧКВ и АКШ составили соответственно 28,9% против 19,1,  $p=0,0066$ . По конкретным точкам полученные данные представлены в таблице 1.

Отметим, что результаты для первичных конечных точек были сопоставимы при разных значениях SYNTAX Score.

В качестве вторичных конечных точек в исследовании NOBLE анализировали частоту тромбоза стента/окклюзии графта; показатели 30-дневной летальности и число инсультов в ранний период наблюдения (30 дней); соответствующие данные представлены в таблице 2.

Как следует из представленных данных, риски АКШ были выше в ранние сроки (до 30 дней) после операции, однако в более поздние сроки наблюдения эти соотношения драматически изменялись в пользу АКШ.

Таким образом, согласно результатам данного исследования показатели ЧКВ с биодеградируемым покрытием (биолимус) были хуже показателей АКШ при пятилетнем наблюдении при незащищенном поражении ствола ЛКА. Частота ИМ, не связанных с хирургическим вмешательством или интервенционной процедурой, а также инсультов и повторных реваскуляризации была выше при ЧКВ. Частота тромбоза стентов/окклюзии графтов была сопоставимой в обеих группах больных.

Еще одно крупное исследование EXCEL (Evaluation of XIEMCE versus Coronary

**Результаты исследований NOBLE и EXCEL (первичные конечные точки)**

Таблица 1

Параметр	NOBLE (стент с биодеградируемым полимером биолимус); $n=1184$ . Сроки наблюдения – 5 лет (принцип «non-inferiority» для ЧКВ)			EXCEL (эверолимус – покрытый стент II поколения); $n=1905$ . Сроки наблюдения – 3 года (принцип «non-inferiority» для ЧКВ)		
	ЧКВ, %	АКШ, %	$p$	ЧКВ, %	АКШ, %	$p$
Летальность	11,6	9,5	0,77	8,2	5,9	0,11
ИМ (не связанный с процедурой)	6,9	1,9	0,004	8,0	8,3	0,37
Инсульт	4,9	1,7	0,07	2,3	2,9	0,37
Повторная реваскуляризация («таргетный» сосуд)	16,2	10,4	0,03	12,6*	7,5*	<0,0001
Повторная реваскуляризация (поражение <i>de novo</i> )	6,0	3,0	0,018	–	–	–

\* Реваскуляризация, обусловленная наличием ишемии миокарда.

Вторичные конечные точки в исследовании NOBLE

Исследование NOBLE	ЧКВ, %	АКШ, %	<i>p</i>
Тромбоз стента или окклюзия графта	3,0	4,0	0,22
30-дневная летальность	0,34	1,2	0,09
Число инсультов за 30 дней наблюдения	0,0	0,7	0,04

Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) было направлено на подтверждение гипотезы о том, что эверолimus – покрытый стент XIENCE не уступает результатам АКШ у больных с ИБС с незащищенным поражением ствола ЛКА при длительном наблюдении (3 года) [2]. В исследование были включено 1905 больных (средний возраст 66 лет), доля женщин составила 23%. Основными критериями включения были:

1. Незащищенное поражение ствола ЛКА со степенью стеноза 70% и более или его поражением в пределах 50–70% при соблюдении одного из следующих условий:

- 1) неинвазивные признаки наличия ишемии в бассейне ЛКА;
  - 2) минимальный просвет сосуда 6,0 мм<sup>2</sup> и менее по данным ВСУЗИ;
  - 3) FFR 0,80 и менее.
2. SYNTAX Score 32 и менее.

3. Клиническая и анатомическая возможность выполнения и АКШ, и ЧКВ (в соответствии с рекомендациями Heart Team).

Критериями исключения являлись предшествующие АКШ или ЧКВ ствола (независимо от сроков и давности их проведения), перенесенные в течение предшествующего года ЧКВ в других сосудистых коронарных бассейнах, наличие других показаний к кардиохирургическим вмешательствам, невозможность получения двойной антиагрегантной терапии в течение 1 года, повышение уровня МВ-КФК.

Сахарным диабетом страдали 29% наблюдаемых пациентов, 17% – ранее перенесли ЧКВ, у 53% больных диагностирована стабильная ИБС. Нестабильная стенокардия и недавний инфаркт миокарда диагнос-

тированы в 15 и 24% случаев соответственно. Средняя ФВ в наблюдаемой группе больных составила 57%. Низкие значения SYNTAX Score имели 32,2% больных в группе ЧКВ и 39,3% – в группе АКШ; высокие показатели (33 и более) – 25,1 и 23,4% больных соответственно. У 81% больных выявлено дистальное поражение ствола ЛКА; дополнительно одно-, двух- и трехсосудистое поражение имели 31, 33 и 18% больных соответственно. В 77,2% случаев при проведении ЧКВ использовали ВСУЗИ. В группе АКШ 29,4% хирургических вмешательств выполнено на работающем сердце, при этом у 99% больных использовали внутреннюю грудную артерию. Основные данные представлены в таблице 1 – первичные исходы, летальность, инсульты и нефатальные ИМ в течение 3 лет наблюдения развились у 15,4% больных в группе ЧКВ и 14,7% – в группе АКШ. Таким образом, результаты ЧКВ оказались достоверно ( $p=0,018$ ) «не хуже» АКШ. По отдельным конечным точкам результаты распределялись следующим образом: летальные исходы – 8,2% при ЧКВ и 5,9% после АКШ ( $p=0,11$ ); инсульты – 2,3% против 2,9 при ЧКВ и АКШ соответственно; инфаркты миокарда – 8,0 и 8,3% (см. табл. 1).

В качестве вторичных конечных точек оценивали «ранние», 30-дневные, результаты. Оказалось, что композитная вторичная конечная точка – частота летальных исходов, инсультов или ИМ в эти сроки была достоверно ниже при ЧКВ (4,9% против 7,9,  $p=0,008$ ). За временной период «30 дней – 3 года» после операции эта же композитная точка достоверно чаще встречалась в группе ЧКВ – 11,5% против 7,9 при АКШ. Ранние тромбозы стента/ок-

клюзии графта (первые 30 дней наблюдения) достоверно чаще отмечены в группе АКШ (0,3% против 1,2,  $p < 0,03$ ); эта же тенденция оказалась еще более значимой в ходе 3-летнего наблюдения (0,7% против 5,4 при АКШ,  $p < 0,001$ ).

Отметим важную особенность, неоднократно подтвержденную во многих ранее выполненных исследованиях: частота повторных реваскуляризаций, связанных с наличием ишемии миокарда. Этот показатель уже традиционно оказался в пользу АКШ – и составил к финалу исследования 12,6% в группе ЧКВ и 5,4% в группе АКШ ( $p < 0,001$ ). Однако напомним, что повторная реваскуляризация была выбрана в настоящем исследовании как вторичная точка. Как и в исследовании NOBLE, риски разных процедур меняются со временем – в ранние сроки, как это следует из представленных данных, они выше для АКШ, однако эти соотношения меняются при последующем наблюдении. В настоящее время мы с нетерпением ожидаем отдаленных результатов, а также особенностей при разной комплексности поражения.

Таким образом, основная интрига современного этапа выбора метода реваскуляризации миокарда заключается в противоречащих результатах новых рандомизированных исследований с использованием главных «kozyрей» – новых поколений стентов. Результаты исследования NOBLE, продемонстрировавшего преимущества АКШ и худшие результаты ЧКВ, противоречат данным другого крупного исследования EXCEL, показавшим «не худшие» результаты при использовании эндоваскулярных стратегий. И это несмотря на включение в исследование NOBLE большинства больных со стабильной ИБС и средним показателем SYNTAX Score 22,5. Остается не до конца ясной причина подобных отличий – вероятно, она заключается именно в разных стентах, используемых в приведенных исследованиях: стента с биолимусом с биодеградируемым полимером в NOBLE и стентом

Xiense с полимерным эверолимусным покрытием (EES) в EXCEL.

Отметим также результаты первого в клинической практике исследования стента без полимерного покрытия с лекарственным наполнением по сравнению с лекарственно покрытым стентом (resolute zotaralimus-eluting) RevElution, также представленного на TCT 2016 (S. Worthley). В исследование вошли 100 больных с *de novo* поражениями коронарных артерий, диаметр которых колебался в пределах 2,25–3,5 мм, а длина составляла менее 27 мм. Эти больные были разделены на 2 когорты для последующих 2-летних ангиографических, внутрисосудистых (ВСУЗИ) и клинических наблюдений. В 30 случаях была также выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ). Как следует из данных 9-месячного наблюдения, стент без полимерного покрытия с лекарственным наполнением продемонстрировал ангиографические результаты «не хуже» стента Resolute – но с более высокой скоростью раннего покрытия страта, что было подтверждено при ОКТ и, как минимум, не худшей динамикой потери просвета. Авторы пришли к предварительному заключению о том, что отсутствие полимерного слоя может быть связано со снижением полимер-обусловленных сосудистых реакций, что в результате позволит сократить сроки двойной антиагрегантной терапии. Однако позволят ли эти особенности улучшить клинические исходы и выживаемость в отдаленные сроки, остается предметом дальнейших исследований.

Каковы, на наш взгляд, главные уроки представленных исследований? Большинство из них направлены не на «суррогатные», а на истинные клинические точки – показатели выживаемости, частоту инфарктов и инсультов, хотя для эндоваскулярных хирургов исключительно важны ангиографические характеристики. В этом плане внедрение новых поколений стентов является обнадеживающим. В силу относительно низкой частоты больших сосудистых

событий — изучается композитная конечная точка. Это вообще характерно для данной тематики, действительно, часто ли нам приходилось видеть исследование, в котором в качестве конечной точки фигурирует частота тромбоза стента или окклюзии графта? Подобные исследования, чтобы получить статистическую достоверность, требуют обширного клинического материала и достойных сроков наблюдения. В этом плане исключительно важно исследование EXCEL, продемонстрировавшее преимущества снижения тромбоза стента как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения (вторичная конечная точка). Не все композитные точки имеют сопоставимое значение. Так, летальные исходы или нефатальные инфаркты трудно сопоставить по своей клинической значимости с повторными реваскуляризациями. С другой стороны, важно помнить о том, как результаты ЧКВ и АКШ меняются в разные сроки после операции — преимущества ЧКВ в ранние

сроки и снижение числа осложнений после АКШ — в отдаленные. В любом случае результаты этих вмешательств зависят от приверженности больного к оптимальной медикаментозной терапии и соблюдения режимов приема антитромбоцитарных средств.

#### **Конфликт интересов**

Конфликт интересов не заявляется.

#### **Литература/References**

1. Mäkikallio T., Holm N.R., Lindsay M., Spence M.S., Erglis A., Menown I.B., Christiansen E.H. et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 388 (10061): 2743–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9.
2. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonson C.A., Généreux P., Puskas J. et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (23): 2223–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1610227.

Поступила 06.12.2016