

Аншелес А. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

ВОЗРОЖДЕНИЕ «ИШЕМИЧЕСКОГО» ПОДХОДА В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: АНАЛИЗ КРУПНЫХ МИРОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В обзорно-аналитической статье, посвященной анализу крупных мировых исследований, касающихся диагностике ишемической болезни сердца, приводятся данные о роли радионуклидных методов в оценке перфузии и преходящей ишемии миокарда. На основе этих данных предлагается комплексный инструментальный подход к выбору тактики ведения и оценке прогноза у пациентов с предполагаемой или установленной ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца; ишемия миокарда; клеточная перфузия миокарда

Для цитирования Ansheles A.A. The Revival of the “Ischemic” Approach in the Assessment of Ischemic Heart Disease: Analysis of Major World Research. *Kardiologia*. 2023;63(1):60–67. [Russian: Аншелес А.А. Возрождение «ишемического» подхода в диагностике ишемической болезни сердца: анализ крупных мировых исследований. *Кардиология*. 2023;63(1):60–67].

Автор для переписки Аншелес Алексей Аркадьевич. E-mail: a.ansheles@gmail.com

К началу 10-х годов XXI века в мировой кардиологической практике сложилась ситуация, когда по результатам исследований COURAGE и BARI-2D была подвергнута сомнению необходимость массового выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). При этом новый подход принятия решений на основе анатомических (компьютерной томографической ангиографии – КТА) и функциональных (определения фракционного резерва кровотока – ФРК) исследований также не оказался достаточно надежным, а отбор пациентов с предполагаемой ишемической болезнью сердца (ИБС) на выполнение коронарографии (КАГ) и ЧКВ остался неоптимальным. Лишь в этой ситуации возродился интерес к работам группы Cedars-Sinai конца 90-х годов прошлого века – начала 00-х годов XXI века, появились предпосылки к продолжению изучения роли преходящей ишемии миокарда и основного метода ее выявления – перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), а также к причинам, которые на время отдалили этот метод от внимания кардиологов. Был опубликован ряд статей с критикой исследования COURAGE. В частности, аналитики обратили внимание на расхождение результатов COURAGE и COURAGE Nuclear Substudy. Отмечалось, что в этих исследованиях критерием включения пациентов было «достоверное свидетельство наличия ишемии», однако под таковым понималось лишь наличие изменений на нагрузочной электрокардиограмме (ЭКГ), значимых стенозов коронарных артерий (КА) и/или наличие стенокардии. Однако последующее проведение перфузионной ОЭКТ миокарда у этих пациентов выявило у них наличие достоверной преходящей ишемии миокарда лишь в 25% случаев [1]. Этим, в частности, объясняется и низкий процент среднего уменьшения площа-

ди ишемии как в группе ЧКВ, так и в группе оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) – у большинства пациентов не было уменьшения площади ишемии по той причине, что она исходно отсутствовала. Тем не менее в исследовании COURAGE Nuclear Substudy уменьшение площади ишемии после ЧКВ все же оказалось несколько более выраженным, чем в группе ОМТ.

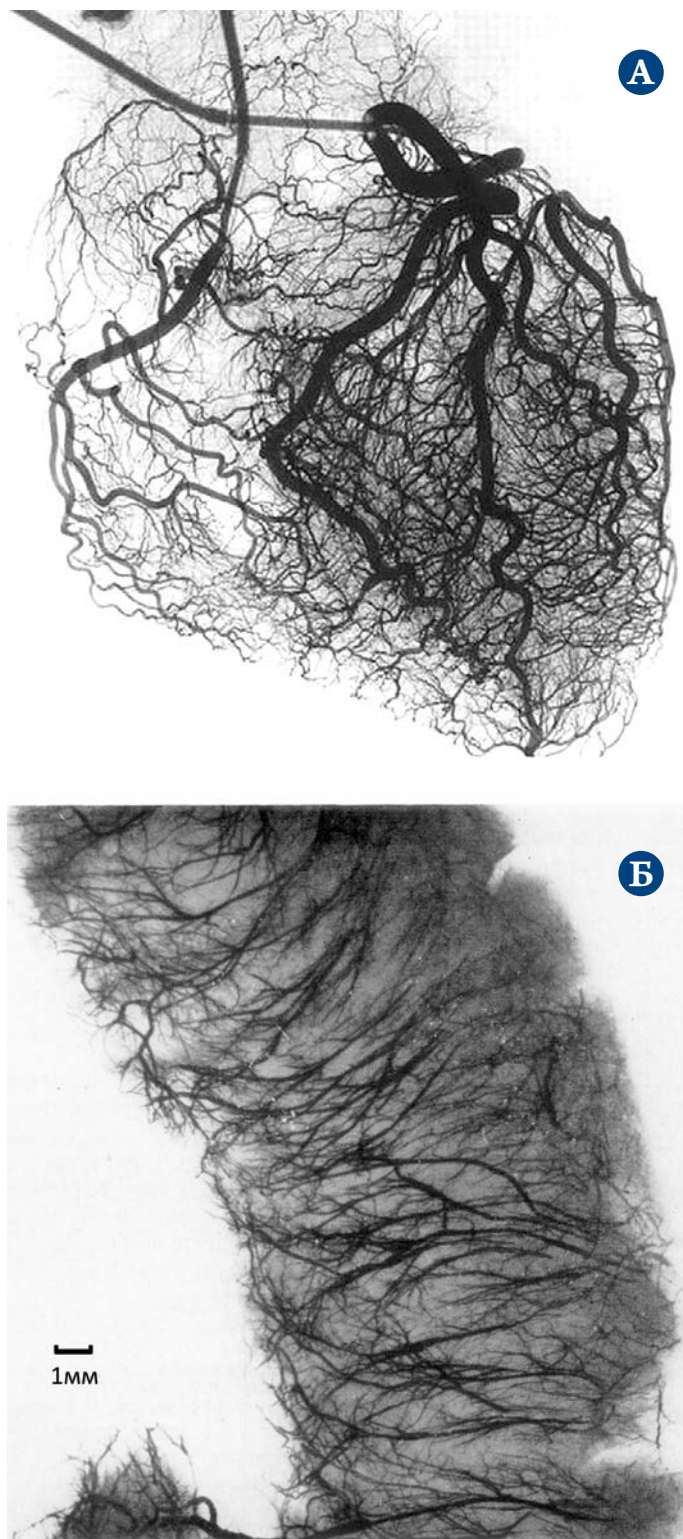
Основной вывод исследования COURAGE (об отсутствии преимуществ ЧКВ+ОМТ перед ОМТ в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО, несмотря на уменьшение ишемии) вполне можно было объяснить неоптимальными результатами ЧКВ (в исследование были включены пациенты с многососудистым поражением и невысоким процентом в полной мере успешно выполненных ЧКВ, особенно с учетом использования непокрытых стентов), а также «слишком хорошей» ОМТ (использовались действительно наилучшие препараты, которые пациенты получали бесплатно и под тщательным контролем врачей). Кроме того, в исследовании группы Cedars-Sinai были включены пациенты экспертного центра в области ядерной кардиологии, где интерпретация и принятие решений на основании данных ОЭКТ миокарда, очевидно, были более профессиональными и стандартизованными, чем в тех 50 центрах, что участвовали в исследовании COURAGE. Далее, в исследовании COURAGE рандомизацию проводили на основании данных КАГ (а не на основании наличия и площади преходящей ишемии), что заведомо способствовало направлению на реваскуляризацию пациентов с более выраженным анатомическим поражением КА. Но в итоге результаты исследования COURAGE, основанного по сути на «анатомическом» подходе, каким-то образом в течение нескольких лет стали основанием для кри-

тики «ишемического» подхода, который в данном исследовании не изучался.

Все изложенное позволяет сделать следующий ключевой вывод: ишемический подход к ведению пациентов с КБС ставился под сомнение лишь по той причине, что само понятие «ишемия» в разных исследованиях определялось по-разному. В исследовании COURAGE под ишемией понимали «наличие изменений на стресс-ЭКГ, гемодинамически значимых стенозов КА и/или наличие стенокардии». В исследованиях FAME и FAME-2 значение ФРК $<0,80$ также считали эквивалентом ишемии. Подобное определение ишемии было дано и в исследовании PROMISE, которое затем встречалось даже в мета-анализах, например, в следующей формулировке: «из 5 286 пациентов ишемия миокарда была диагностирована у 4 064 по данным стресс-ЭКГ, стресс-сцинтиграфии, стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) или ФРК» [2]. Но ни один из этих признаков, кроме данных стресс-сцинтиграфии, не является в полной мере достоверным для наличия ишемии. Изменения при стресс-ЭКГ и стресс-ЭхоКГ являются косвенными – ни нарушения электрических свойств, ни нарушения сократимости миокарда не эквивалентны преходящим нарушениям клеточной перфузии. Болевой симптом в грудной клетке тем более не является достоверным признаком наличия ишемии. Наконец, параметры ФРК наиболее часто считают эквивалентом ишемии миокарда, что также ошибочно, поскольку измерением разницы давлений для оценки резерва кровотока пусть даже крупной, но лишь одной эпикардиальной артерии, невозможно оценить кровоснабжение клеток миокарда, которое происходит не из артерии непосредственно, а из капиллярного кровотока, представляющего собой чрезвычайно разветвленную сеть арок, анастомозов и коллатералей из других бассейнов (рис. 1 А, адаптировано по [3]; рис. 1 Б, адаптировано по [4]). В то время как именно улучшение перфузии кардиомиоцитов представляет основную задачу любого подхода к лечению ИБС, параметр ФРК по сути является не более чем суррогатом ишемии, который был предложен для решения конкретной частной задачи – оценить некоторые свойства выявленного стеноза эпикардиальной артерии как непосредственного объекта инвазивного вмешательства.

В дополнение к приведенным исследованиям, констатирующим отсутствие достоверной связи между степенью стеноза и ишемией, степенью стеноза и ФРК, следует подчеркнуть, что и между ФРК и миокардиальным резервом (определяемым с помощью позитронно-эмиссионной томографии – ПЭТ) или ишемией также нет прямой связи, тем более в пограничных стенозах КА или при многососудистом поражении [5, 6]. Это легко объяснить: наличие преходящей ишемии и снижения миокардиального резерва при ФРК $>0,8$ во всех артериях будет наблюдаться

Рисунок 1. Сеть арок, анастомозов и коллатералей из бассейнов разных артерий



А – посмертная коронарная стерео-артериограмма с введением микроконтраста висмута при физиологическом давлении (W. Fulton, 1963). Визуализируются ангиографически интактные коронарные артерии, а также интрамуральное микрососудистое русло с сетью коллатеральных связей диаметром порядка 30 мкм [3];

Б – радиографическое изображение аутопсийного материала стенки ЛЖ с контрастированными сульфатом бария мелкими интрамуральными артериями [4].

Рисунок 2. Соотношение понятий FFR (фракционный резерв кровотока – ФРК) и CFR (резерв коронарного / миокардиального кровотока)



Зона слева сверху (Выше среднего CFR) включает пациентов без очаговой патологии, у которых показатель CFR превышает средние значения у молодых здоровых добровольцев. Розовая зона справа отражает пациентов с микрососудистой стенокардией, у которых снижение миокардиального резерва имеет место при интактных эпикардиальных артериях. Квадранты «соответствия» (верхний правый и нижний левый) отражают, соответственно, варианты нормы ($FFR > 0,8$ и $CFR > 2$) и патологии ($FFR < 0,8$ и $CFR < 2$), когда данные FFR и CFR не противоречат друг другу. В последнем случае реваскуляризация у пациента обоснована. Квадрант «Несоответствие: очаговое > диффузное» отражает пациентов с значимым стенозом эпикардиальной артерии, но глобально сохранным резервом кровотока. Необходимость реваскуляризации у такого пациента должна быть тщательно взвешена. Наконец, квадрант «Несоответствие: диффузное > очаговое» отражает пациентов, которые по типу поражения сосудистого русла близки к МСС, но также имеют и гемодинамически незначимые ($FFR > 0,8$) поражения эпикардиальных коронарных артерий (КА). Ниже пунктирной линии находятся пациенты с «Синдромом обкрадывания» по оцениваемой КА.

ся у пациентов с различными вариантами нарушений микроциркуляции [7]. Обратная ситуация: ФРК $< 0,8$ и отсутствие ишемии с сохранным миокардиальным резервом также встречается очень часто и означает, что объем миокардиального кровотока из капиллярной сети компенсируется через коллатерали и анастомозы, в обход «значимого» стеноза эпикардиальной КА (рис. 2, адаптировано по [7]) [8]. Разумеется, в исследованиях, допускающих «загрязнение» понятия ишемии различными сурrogатными признаками, не отражающими напрямую ее наличие и тяжесть, диагностическая ценность «ишемического» подхода в такой трактовке заведомо будет стремиться к нулю.

В то же время в исследованиях, где определение ишемии строго трактовалось как преходящий дефект клеточной перфузии по данным ОЭКТ или ПЭТ, получаемые результаты были более определенными и надежными. Так, исследование COURAGE Nuclear Substudy было реабилитировано после того, как его фактически повторила группа R. Nachamovitch и соавт. (2011) [9] на большем материале и с наблюдением в течение 7 лет. В исследование были включены 13 555 пациентов (из них 35% с установленной коронарной болезнью сердца (КБС), остальные – с предполагаемой), у которых тактика ведения определялась наличием и объемом ишемии и постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) по данным стресс-ОЭКТ с физической нагрузкой (65% пациентов) или фармакологической пробой с аденозином (35%). В результате было показано, что пациенты с достоверной ишемией миокарда ($> 10\%$) в отсутствие распространенного ПИКС имеют лучший прогноз при ранней инвазивной тактике лечения, а пациенты без значительной ишемии, а также пациенты с объемом ПИКС $> 10\%$ имели лучший прогноз в случае ОМТ [9]. Эти данные были вновь воспроизведены в недавнем исследовании, включавшем в качестве инвазивного вмешательства не только ЧКВ, но и КШ, а также ОМТ у 719 пациентов со значительным объемом ишемии по данным перфузионной ОЭКТ. Ранняя (в течение 3 мес после получения данных ОЭКТ) реваскуляризация снижала риск как смерти от любой причины (относительный риск – ОР 0,46; 95% доверительный интервал – ДИ 0,30–0,46), так и от кардиальной смерти (ОР 0,54; 95% ДИ 0,29–0,99) [10]. Эта доказательная база была дополнена данными Датского регистра, включавшего 6-летнее наблюдение за 1327 пациентами с нормальными результатами перфузионной ОЭКТ и 278 пациентами со стабильными дефектами перфузии. В первой группе реваскуляризация приводила к значительному увеличению частоты развития ССО и смерти (6,2% в год) против 1,9% на фоне ОМТ, во второй – 9,1 и 6,7% соответственно. Нормальные результаты перфузионной ОЭКТ не только означали низкий риск развития ССО, но и прогнозировали более высокую смертность у тех пациентов, которым все же выполнили ЧКВ, основываясь на наличии стенозов по данным КАГ [11]. Ишемический подход к определению тактики ведения пациентов со стабильной КБС был обоснован и в других исследованиях, включавших несколько тысяч пациентов. При этом была показана прогностическая роль данных перфузионной ОЭКТ, выполненной повторно после вмешательства для оценки площади остаточной ишемии, а также в более поздних сроках для выявления признаков отдаленного увеличения площади ишемии, что определяло целесообразность повторных вмешательств для улучшения прогноза [12, 13].

Чем можно объяснить негативные результаты реваскуляризации у пациентов без доказанной ишемии? Несмотря на высокую безопасность процедуры ЧКВ, ее ос-

ложнения нельзя сбрасывать со счетов [14]. Во-первых, распространенность ИМ 4-го типа, сопряженного с ухудшением долгосрочного прогноза, составляет 7–18% [15, 16]. Во-вторых, несмотря на то что ЧКВ в целом должно уменьшать и в большинстве случаев действительно уменьшает площадь ишемии, в ряде случаев эффект от реваскуляризации оказывается неполным. Можно предположить, что у пациентов без доказанной ишемии после необоснованного ЧКВ любые последующие осложнения, как непосредственно связанные с ЧКВ, так и в той или иной мере опосредованные им, будут иметь более тяжелые последствия, чем у пациентов с ишемией.

Следует подчеркнуть, что описанная стратегия применима только к пациентам с предполагаемой или установленной КБС стабильного течения без крупного очагово-рубцового поражения и значительного снижения фракции выброса (ФВ). Особенности же ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза изучались в исследовании STICH, в котором в однофакторном анализе отмечена значительная связь между объемом жизнеспособного миокарда и улучшением прогноза после вмешательства [17]. Тем не менее у этих пациентов объем ишемии, являющейся в данном случае показателем наличия жизнеспособного миокарда, не определял группы пациентов, у которых проведение КШ улучшало прогноз по сравнению с ОМТ. Другими словами, результат оценки жизнеспособности не должен быть единственным критерием при принятии решения о терапевтической стратегии [18]. Однако в этом исследовании под «ишемией» вновь подразумевали не только дефекты перфузии по данным стресс-ОЭКТ, но и наличие дисфункциональных сегментов по данным стресс-ЭхоКГ. В этот раз на ошибочное приписывание эквивалентности этих двух методов в оценке ишемии миокарда прямо указали R. J. Gibbons и T. D. Miller [19] – соавторы ряда рекомендаций ACC/AHA по ведению пациентов с ИБС, опубликовав комментарии к результатам STICH. Они подчеркивают, что на результаты исследования STICH повлиял более высокий риск проведения КШ у пациентов этой категории, и оценка преходящей ишемии необходима у пациентов в рамках индивидуального подхода, поскольку это помогает определить пациентов, которым можно выполнить КШ с меньшим риском развития осложнений операции [19]. В любом случае результаты STICH не означают, что у этих пациентов не следует проводить оценку объема преходящей ишемии. Напротив, эти результаты указывают, что выявление у пациента жизнеспособного миокарда в принципе означает появление шанса на улучшение прогноза, и им следует воспользоваться – тем или другим способом.

Комплексный инструментальный подход к выбору тактики ведения и оценке прогноза у пациентов со стабильной ИБС

К настоящему времени можно констатировать, что решение о тактике ведения пациентов с предполагаемой/установленной ИБС вышло за рамки «анатомического», «функционального» или «ишемического» подхода. Это решение стало, во-первых, более мультифакторным, а во-вторых, в большей мере сконцентрированным не на решении сиюминутных задач, а на прогнозе заболевания, на предотвращении ССО. Известно, что большинство случаев острого ИМ – следствие разрыва атеросклеротической бляшки и последующего тромбирования просвета КА. На первый взгляд кажется очевидным, что обструкция с большей вероятностью возникнет при более выраженном стенозе КА. Однако с 80-х годов прошлого века известно, что большинство случаев ИМ возникает в зоне необструктивных поражений [20–22]. Причина этого противоречия в том, что выраженные стенозы приводят к хронической ишемии, которая сама служит стимулом для развития коллатералей, в той или иной мере защищающих миокард в случае обструкции основной КА. Важную роль в увеличении риска развития ССО играет «бремя атеросклероза», а также наличие нестабильных атеросклеротических бляшек, имеющих повышенный риск разрыва [23, 24]. Нельзя недооценивать роль других негативных факторов (курение, метаболический синдром, артериальная гипертензия), зависящих от таких переменных, как стресс, питание, состояние экологии, прием препаратов [25].

Таким образом, рациональная оценка риска развития ССО у пациента возможна на основе комплекса клинико-диагностических данных с использованием всего доступного комплекса методов неинвазивной визуализации. Даже такая простая методика, как оценка коронарного кальция с помощью КТ, позволяет провести предварительную стратификацию риска [26]. Далее, более современные методы исследования помогают уточнить риск развития ССО и помочь с определением тактики ведения пациента. Например, КТА предоставляет детальную информацию об общем объеме атеросклеротического поражения [27]. Наконец, все большую степень внедрения в клинику получает ПЭТ с различными радиоактивными фармацевтическими препаратами, позволяющими визуализировать несколько аспектов патофизиологии ИБС. В частности, перфузионно-метаболическая ПЭТ (с $^{13}\text{NH}_3$ / ^{82}Rb и ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозой) является «золотым стандартом» в оценке жизнеспособности миокарда, поскольку охватывает два наиболее ранних этапа ишемического каскада [28]. В отличие от ОЭКТ, перфузионная ПЭТ позволяет получать количественные показатели миокардиального кровотока и резерва. Возвращаясь к разделению понятий ИБС и КБС, только ПЭТ способна диагности-

ровать варианты ИБС без патологии эпикардиальных артерий (т. е. без КБС), поскольку позволяет количественно измерить непосредственную перфузию кардиомиоцитов в мл/мин/г ткани миокарда. Не лишним будет вновь подчеркнуть, что это ключевое отличие радионуклидных методов от так называемых «перфузионных» протоколов методов КТ и МРТ, которые не располагают контрастными агентами, проникающими в клетку. Кроме того, ПЭТ с ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозой или ^{18}NaF – это перспективный метод визуализации признаков нестабильности атеросклеротических бляшек [29]. При объединении этих двух подходов в рамках технологии ПЭТ/КТ получается действительно мощный и универсальный инструмент для оценки состояния миокарда и КА у пациентов из группы высокого риска, у которых агрессивная медикаментозная терапия способна предотвратить ИМ [30].

Что же касается оценки ишемии миокарда – даже в наиболее скептических оценках признается, что она служит прогностическим фактором как минимум в роли индикатора атеросклеротического бремени КА [31]. Однако с высоты имеющейся доказательной базы оценка ишемии с помощью радионуклидных методов (ОЭКТ и ПЭТ) является краеугольным камнем диагностики и оценки прогноза ИБС на всех этапах и во всех проявлениях этого заболевания. При предполагаемой КБС у пациентов из группы промежуточного претестового риска оценка преходящей ишемии необходима для отбора пациентов для проведения КАГ, и в частности, для обоснования отказа от КАГ у тех пациентов, которым она действительно не требуется. Этот подход резко снижает число КАГ, выявивших интактные артерии (т. е., по сути, выполненных зря), что дает существенный экономический эффект. Характер преходящей ишемии (очаговая или диффузная) еще до направления на КАГ позволяет дифференцировать КБС от микрососудистой ИБС. Далее, согласно текущим рекомендациям ESC по стабильной КБС (хроническим коронарным синдромам, 2019) и реваскуляризации (2018), если речь не идет о клинически значимом стенозе ствола ЛКА, то показанием к ЧКВ служит преходящая ишемия объемом >10% от ЛЖ [32, 33]. Однако уравнивание диагностической ценности стресс-ОЭКТ в вопросе оценки перфузии и ишемии миокарда с такими методами, как стресс-ЭхоКГ и стресс-МРТ (не говоря уже о так называемой «КТ-перфузии»), некорректно и вводит в заблуждение прежде всего кардиологов и пациентов.

Наличие и объем преходящей ишемии по данным стресс-ОЭКТ определяют не только целесообразность, но и объем вмешательств, а ее локализация помогает определить последовательность манипуляций, поскольку определяет симптом-связанную КА, причем эти данные могут быть дополнены измерением ФРК. В отсутствие данных о наличии преходящей ишемии оптимальной тактикой

является ОМТ, в то время как реваскуляризация у таких пациентов не должна проводиться, так как это ухудшает прогноз. В дальнейшем стресс-ОЭКТ оказывается полезной для оценки эффекта вмешательства и/или медикаментозной терапии, поскольку определяет объем остаточной ишемии. При хронической ИБС и риске исхода в ХСН оценка ишемии позволяет оценить прогноз ССО и, вероятно, изменить терапию, рассмотреть варианты КШ или аневризэктомии (у пациентов с крупным трансмуральным ПИКС). Наконец, у пациентов с ХСН перфузионная ОЭКТ в покое является воспроизводимым методом оценки сократимости и жизнеспособности миокарда, определения наличия и площади зон гибернации [34].

Исследование ISCHEMIA

За рубежом продолжают крупные исследования, посвященные выяснению оптимального диагностического алгоритма у пациентов с различными формами ИБС. В 2010 г. начато многоцентровое исследование RESCUE, посвященное сравнению двух подходов к диагностической визуализации: КТА (анатомический подход) и ОЭКТ (перфузионный подход) для определения частоты развития ССО и смерти. Планировался набор 4300 пациентов из 80 центров с предполагаемой или установленной КБС, однако к 2014 г. трудности с набором пациентов привели к его приостановке и раннему началу анализа результатов на группе из 1050 пациентов [35]. За последние годы это не единичный случай, когда в многоцентровых исследованиях не удается найти компромисс между убедительным дизайном (с рандомизацией и контролем) и этическими аспектами (формирование групп с определенными терапевтическими подходами не по результатам клинического и инструментального обследования, а случайным образом).

Имелись опасения, что аналогичная судьба постигнет и другое крупное исследование со схожими задачами и методами – ISCHEMIA. Набор пациентов в данном исследовании также происходил медленнее, чем планировалось, к тому же со временем усложнился его дизайн. Однако в середине 2018 г. появились данные о его обосновании и итоговом протоколе – в исследование удалось включить 5179 пациентов из 320 учреждений 37 стран [36]. Пациенты были случайным образом распределены в одну из двух схем лечения. Первая схема включала инвазивную стратегию: выполнение КАГ и при возможности реваскуляризации (ЧКВ или КШ) с одновременной ОМТ (n=2588). Вторая схема включала только ОМТ, при этом оставалась резервная возможность проведения КАГ и/или реваскуляризации на случай очевидной неэффективности ОМТ (n=2591). Средний возраст пациентов составил 64 [58–70] года, преваляировал мужской пол (77,4%); 35,4% пациентов не предъявляли жалоб на боли в грудной клетке в течение 4 нед до включения в исследование; у 44,3% приступы воз-

никали несколько раз в месяц, у 20,3% – ежедневно/ежедневно. В исследование не включали пациентов с известным стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) >50% (в группе консервативной терапии проводилась мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография, результаты которой врачам-исследователям и пациентам не сообщались), с тяжелой стенокардией, с ФВ ЛЖ <35%, ХСН III–IV функционального класса, острый коронарный синдром в течение последних 2 мес, ЧКВ или аортокоронарное шунтирование в течение года до включения, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м². Среди 8518 исходно включенных пациентов 1350 были исключены по причине отсутствия клинически значимой ишемии по данным нагрузочных исследований, 1218 – по причине отсутствия обструктивной КБС, 434 – по причине выявления незащищенного поражения ствола ЛКА (в любом случае требовавшего вмешательства).

По итогам наблюдения в течение 3,2 года частота комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, необходимость кардиореанимации, завершившейся успешно, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией или ХСН) составила 13,3% в группе КАГ/Реваск. + ОМТ и 15,5% – в группе ОМТ (ОР 0,93; 95% ДИ 0,80–1,08; p=0,34). Частота основных вторичных конечных точек между группами также достоверно не различалась: смерть от ССО + ИМ – 11,5% против 13,9%, соответственно (p=0,21), смерть от всех причин – 6,5% против 6,4%, соответственно (p=0,67), ИМ – 8,9% против 10,1% соответственно. Анализ в подгруппах не выявил категорий пациентов, у которых инвазивная стратегия давала бы преимущества. Было отмечено, что у пациентов группы ОМТ частота развития ССО была меньше в первые 2 года наблюдения, а у пациентов группы КАГ/Реваск. + ОМТ – в последние 2 года. Это было связано с более высокой частотой развития осложнений в первые 6 мес после ЧКВ/КШ, что было отнесено к осложнениям самого вмешательства. Эти осложнения, тем не менее, были расценены как менее опасные по сравнению с осложнениями, возникающими спонтанно, вне зависимости от какого-либо вмешательства. В дальнейшем кривые выживаемости разошлись, что предполагает необходимость дальнейшего наблюдения для выявления более достоверных различий между группами. Кроме того, было отмечено, что качество жизни в группе КАГ/Реваск. + ОМТ улучшилось только у 66% пациентов с исходно выраженной стенокардией и не улучшилось у пациентов, у которых исходно не было симптомов [37].

В целом, несмотря на тщательный дизайн, учет ограничений предыдущих работ и высокую мощность, исследование ISCHEMIA мало что добавило к имеющимся знаниям о тактике ведения пациентов со стабильной ИБС. Оно подтвердило, что у пациентов без симптомов нет необхо-

димости в реваскуляризации, с точки зрения как прогноза, так и улучшения качества жизни. У пациентов со стенокардией наиболее эффективным и безопасным оказался подход, основанный на медикаментозной терапии и изменении образа жизни, с рассмотрением возможности реваскуляризации только при неэффективности этих мер. Этот тезис также не нов, он получил обоснование годом ранее по результатам исследования ORBITA, в котором проведение ЧКВ в дополнение к ОМТ у пациентов с симптомами заболевания без доказательства наличия ишемии миокарда не улучшало у пациентов толерантность к физической нагрузке [38]. И все же крайне важно, что исследование ISCHEMIA в очередной раз подтвердило необходимость более тщательно отбирать пациентов со стабильной ИБС для инвазивного лечения, принимая во внимание не только тяжесть стенокардии и возможности антиангинальной терапии, но и объем объективно визуализируемой преходящей ишемии миокарда на фоне стресс-теста.

Тем не менее у исследования ISCHEMIA есть и другие основания для критики. В качестве его отличительной особенности было заявлено включение пациентов с патологическим результатом нагрузочной пробы и «доказанной умеренной или выраженной ишемией», т.е. с достаточно тяжелым предполагаемым состоянием коронарного русла, что должно было помочь в обосновании необходимости реваскуляризации. Однако, как и в случае с исследованием COURAGE, в дизайне ISCHEMIA также не было уделено внимание корректному определению ишемии миокарда – методом перфузионной ОЭКТ ее определяли лишь у 45,1% пациентов, в то время как 20,9% пациентов была выполнена стресс-ЭхоКГ, 3,7% – стресс-МРТ, а у 30,3% была выполнена лишь стресс-ЭКГ без визуализации. Итоговые результаты были объединены с градацией тяжести выявленной ишемии на «тяжелую», «умеренную», «начальную» и «отсутствующую». Две последних категории были исключены из исследования [39]. Следует предположить, что это смешение результатов нескольких методов с различной фактической эффективностью выявления ишемии могло стать причиной искажения результатов всего исследования. В свое время анализ в подгруппах COURAGE Nuclear Substudy пролил свет на причины обескураживающих результатов исследования COURAGE. Остается надеяться, что аналогичный субанализ исследования ISCHEMIA с участием только тех пациентов, которые включались или исключались из протокола на основании радионуклидной оценки ишемии, также будет выполнен и опубликован в обозримом будущем.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.11.2020

1. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal*. 2012;164(2):243–50. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.05.018
2. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Möbius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W et al. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(2):232–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855
3. Ford TJ, Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interventional Cardiology Review*. 2019;14(2):76–82. DOI: 10.15420/icr.2019.04.R1
4. Estes EH, Entman ML, Dixon HB, Hackel DB. The vascular supply of the left ventricular wall. Anatomic observations, plus a hypothesis regarding acute events in coronary artery disease. *American Heart Journal*. 1966;71(1):58–67. DOI: 10.1016/0002-8703(66)90657-0
5. Johnson NP, Gould KL. Fractional Flow Reserve Returns to Its Origins: Quantitative Cardiac Positron Emission Tomography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(9):e005435. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005435
6. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J et al. Fractional Flow Reserve and Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Angiographic Multivessel Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(3):307–14. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.12.010
7. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is Discordance of Coronary Flow Reserve and Fractional Flow Reserve Due to Methodology or Clinically Relevant Coronary Pathophysiology? *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(2):193–202. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.09.020
8. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SAJ et al. Physiological Basis and Long-Term Clinical Outcome of Discordance Between Fractional Flow Reserve and Coronary Flow Velocity Reserve in Coronary Stenoses of Intermediate Severity. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(3):301–11. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001049
9. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LEJ, Friedman JD et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *European Heart Journal*. 2011;32(8):1012–24. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq500
10. Boiten HJ, van den Berge JC, Valkema R, van Domburg RT, Zijlstra F, Schinkel AFL. Ischemia burden on stress SPECT MPI predicts long-term outcomes after revascularization in stable coronary artery disease. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25(3):958–66. DOI: 10.1007/s12350-016-0735-5
11. Simonsen JA, Mickley H, Johansen A, Hess S, Thomassen A, Gerke O et al. Outcome of revascularisation in stable coronary artery disease without ischaemia: a Danish registry-based follow-up study. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016169. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016169
12. Farzaneh-Far A, Phillips HR, Shaw LK, Starr AZ, Fiuzat M, O'Connor CM et al. Ischemia Change in Stable Coronary Artery Disease Is an Independent Predictor of Death and Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(7):715–24. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.019
13. Kim Y-H, Ahn J-M, Park D-W, Song HG, Lee J-Y, Kim W-J et al. Impact of Ischemia-Guided Revascularization With Myocardial Perfusion Imaging for Patients With Multivessel Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(3):181–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.061
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
15. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GGL, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM*. 2009;102(6):369–78. DOI: 10.1093/qjmed/hcp005
16. Loh JP, Pendyala LK, Kitabata H, Torguson R, Omar A, Minha S et al. Comparison of Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention Among Different Coronary Subsets (Stable and Unstable Angina Pectoris and ST-Segment and Non-ST-Segment Myocardial Infarction). *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(11):1794–801. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.007
17. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P et al. Myocardial Viability and Survival in Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(17):1617–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1100358
18. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ et al. Inducible Myocardial Ischemia and Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(18):1860–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.014
19. Gibbons RJ, Miller TD. Is Ischemia Dead After STICH? *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(18):1871–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.018
20. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78(5):1157–66. DOI: 10.1161/01.CIR.78.5.1157
21. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(1):56–62. DOI: 10.1016/0735-1097(88)90356-7
22. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *The American Journal of Cardiology*. 1992;69(8):729–32. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90495-K
23. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R et al. Histopathologic Characteristics of Atherosclerotic Coronary Disease and Implications of the Findings for the Invasive and Noninvasive Detection of Vulnerable Plaques. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(10):1041–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.054
24. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):226–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358
25. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute Coronary Events. *Circulation*. 2012;125(9):1147–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431
26. Greenland P. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210. DOI: 10.1001/jama.291.2.210
27. Cho I, Chang H-J, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM et al. Coronary Computed Tomographic Angiography and Risk of All-Cause Mortality and Nonfatal Myocardial Infarction in Subjects Without Chest Pain Syndrome From the CONFIRM Registry (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). *Circulation*. 2012;126(3):304–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081380
28. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RSB, Camici PG. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *European Heart Journal*. 2010;31(24):2984–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq361

29. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah ASV, Calvert PA, Craighead FHM et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *The Lancet*. 2014;383(9918):705–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61754-7
30. Thomas GS, Haraszti RA. A new frontier in atherosclerotic coronary imaging. *The Lancet*. 2014;383(9918):674–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61911-X
31. Dweck MR, Toor I, Flapan AD, Fox KA, Newby DE. Is myocardial ischemia really bad for you? Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2014;12(2):131–4. DOI: 10.1586/14779072.2014.874285
32. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
33. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
34. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(12):1929–40. DOI: 10.1007/s00259-015-3139-x
35. Stillman AE, Gatsonis C, Lima JAC, Black WC, Cormack J, Gareen I et al. Rationale and design of the Randomized Evaluation of patients with Stable angina Comparing Utilization of noninvasive Examinations (RESCUE) trial. *American Heart Journal*. 2016;179:19–28. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.06.003
36. Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, Stone GW et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *American Heart Journal*. 2018;201:124–35. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.04.011
37. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1395–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922
38. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10115):31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9
39. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):273–86. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0014