

ИЗМЕРЕНИЕ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА ДЛЯ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ И МНОГОУРОВНЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н., Карпов Ю.А.

Цель.

Оценить роль измерения фракционного резерва кровотока в комплексной диагностике и лечении многососудистого поражения коронарного русла.

Материалы и методы.

162 пациента с ИБС были рандомизированы на 2 группы: ангиографического контроля (82 пациента) и ФРК-контроля (80 пациентов). В дальнейшем каждая из групп была разделена на подгруппы консервативного лечения и чрескожного коронарного вмешательства. В группе ФРК-контроля вмешательство выполнялось при значении ФРК < 0,80.

Результаты.

За время наблюдения умерло 6 больных. Из них сердечная смерть была констатирована в 2 случаях в группе ангиографического контроля: в одном случае причиной смерти был инфаркт миокарда, в другом случае - декомпенсация сердечной недостаточности. Таким образом, смертность от всех причин составила 3,8%, сердечно-сосудистая смертность - 1,3 %. Зарегистрировано 5 случаев ИМ. В одном случае ИМ привел к смерти больного. В группе ангиографического контроля рецидив и прогрессирование клинических проявлений ХИБС были выявлены у 26 больных (32,9%). В группе ФРК-контроля прогрессирование заболевания было выявлено у 14 больных (18,1%). Достоверных различий в подгруппах выполненного вмешательства и консервативного лечения в группе ФРК-контроля получено не было. При анализе первичной конечной точки (смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда): выживаемость больных без ССО в группе ФРК-контроля была достоверно выше на 7,5%, чем в группе ангиографического контроля, 73 (94,8%) против 69 (87,3%), $p=0,04$.

При анализе вторичной конечной точки, которая включала в себя ССО и рецидив либо прогрессирование стенокардии напряжения, было выявлено, что выживаемость больных без ССО и стенокардии в группе ФРК-контроля была достоверно выше на 23,5%, чем в группе ангиографического контроля, 62 (80,6%) против 45 (57%), $p=0,0005$.

Заключение.

Измерение ФРК у больных с многососудистым или многоуровневым поражением дает возможность не только уменьшить затраты на лечение пациента (за счет уменьшения количества устанавливаемых стентов), при сопоставимом времени облучения больного и общем времени вмешательства, но также положительно влияет на прогноз у данной группы пациентов.

Работа выполнена в рамках реализации Гранта Президента РФ по поддержке Ведущей научной школы НШ-5035.2014.7 «Гибридные технологии лучевой медицины в сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии».

Ключевые слова: фракционный резерв кровотока, ишемия миокарда, пограничный стеноз коронарной артерии, функционально значимый стеноз, хроническая ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ.
г. Москва, Россия

FFR MEASUREMENT FOR DECISION MAKING IN MULTIVESSEL AND DIFFUSE CORONARY ARTERY DISEASE

Mironov V.M., Merkulov E.V., Samko A.N., Karpov Yu.A.

Russian Cardiology Research Complex,
Moscow, Russia

Purpose.

To evaluate the role of fractional flow reserve measurement in the complex diagnosis and treatment of multivessel coronary disease.

Materials and Methods.

62 patients with coronary artery disease were randomized into 2 groups: control angiography (82 patients) and FFR-control (80 patients). Subsequently, each group was divided into deferred and performed PCI subgroups. In FFR-control group PCI was performed if FFR was less than 0,80.

Results.

During the observation period 6 patients died. Of these, cardiac death was pronounced in two cases in angiographic control group: in one case myocardial infarction (MI) caused death, in the other cause of death was exacerbation of chronic heart failure. Thus, all-cause mortality was 3.8%, cardiovascular mortality 1.3%. There were 5 cases of MI. Relapse and progression of clinical symptoms of CAD were detected in 26 patients (32.9%) in angiographic control group. In Perform subgroup under angiographic control renewal or an increment of functional class tended to be more frequent detection (36.8% vs. 29,3%, $p = 0,14$). Disease progression was seen in 14 patients (18.1%) in FFR-control group. No significant difference between Perform and Defer subgroups of FFR-group has been received. In the analysis of the primary endpoint (all-cause mortality, cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, revascularization): the survival of patients without MACE in the FFR-control group was significantly higher by 7.5% than in the angiography-control group, 73 (94.8%) vs. 69 (87.3%), $p = 0.04$.

In the analysis of the secondary endpoint, which included the MACE and relapse or progression of angina was found that the survival rate without angina and MACE of patients in FFR-control group was significantly higher by 23.5% than in the angiography-control group, 62 (80, 6%) versus 45 (57%), $p = 0.0005$.

Conclusion.

FFR measurement in patients with multivessel disease not only reduces the cost of treatment (reducing the number of stents) with a comparable exposure time and total time of intervention, but also has a positive effect on prognosis in this group of patients.

Keywords: fractional flow reserve, myocardial ischemia, coronary artery, intermediate stenosis, functionally significant stenosis, chronic ischemic heart disease, angina.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во многих экономически развитых странах. В основе ИБС лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и уровнем его фактического поступления с коронарным кровотоком [1]. У пациентов с ишемической болезнью сердца присутствие индуцируемой ишемии миокарда является важным фактором риска развития неблагоприятных клинических исходов [2,3,4,5]. Объем и тяжесть ишемии миокарда может использоваться для стратификации риска у пациентов [6].

Чем легче вызывается ишемия миокарда, тем выше риск смерти и инфаркта миокарда.

Медикаментозное лечение может облегчить симптомы и улучшить прогноз пациента, уменьшая объем ишемизированного миокарда, тормозя прогрессирование болезни (вторичная профилактика) и помогает предотвратить осложнения, связанные с уже существующими атеросклеротическими бляшками. Однако у пациентов со значительным объемом ишемизированного миокарда реваскуляризация миокарда в большей мере способствует уменьшению ишемии миокарда, чем медикаментозная терапия [5]. Реваскуляризация миокарда полностью купирует ангинозные симптомы у большего числа пациентов [7,8,9,10]. Кроме того, у пациентов с ишемией миокарда несколько исследований показали лучший клинический прогноз

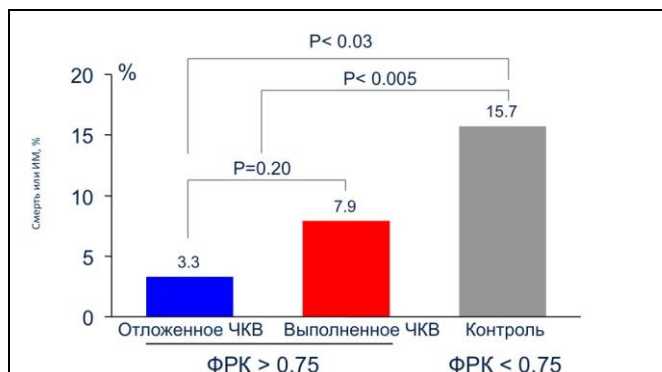


Рис. 1. Диаграмма. Сердечно-сосудистая смертность и частота ИМ через 5 лет наблюдения у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла (исследование DEFER, [13]).

реваскуляризации по сравнению с медикаментозной терапией [5,11,12].

Однако у пациентов со стенозами в коронарных артериях, не вызывающими ишемию миокарда, польза от реваскуляризации миокарда не доказана. После 5 лет наблюдения за больными с одиночными, не вызывающими ишемию миокарда стенозами не было показано преимуществ реваскуляризации по сравнению с медикаментозной терапией (Рис.1) [6,13]. Более важно то, что пациентам без вызывающих ишемию стенозов не проводилось ЧКВ, и они имели хороший прогноз с очень низким процентом осложнений (менее 1% в год), если они находились на оптимальной медикаментозной терапии.

Согласно действующим рекомендациям по лечению ишемической болезни сердца наличие ишемии миокарда должно играть ключевую роль в процессе принятия решений о коронар-

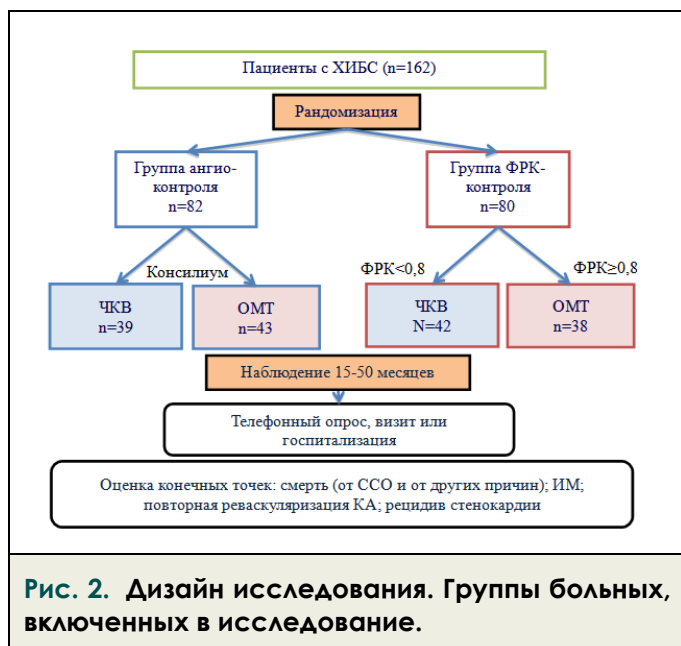


Рис. 2. Дизайн исследования. Группы больных, включенных в исследование.

ной реваскуляризации [14].

В повседневной практике возникают сложности в принятии решения о гемодинамической значимости поражения коронарных сосудов у пациентов с «пограничными» стенозами (от 50 до 70%), а также у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Внутрисосудистые методы исследования, к которым относится измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), являются современными методами нерентгеновской диагностики, позволяющими оценить функциональную значимость стенотического поражения, а также проконтролировать оптимальную имплантацию стентов у пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарного русла. Фракционный резерв кровотока определяется как градиент между дистальным средним коронарным давлением и средним аортальным давлением, определенный при помощи измерительного проводника на высоте гиперемии. По данным зарубежной литературы применение ФРК может снизить затраты на реваскуляризацию. Несмотря на высокий уровень доказательности целесообразности применения ФРК для определения ишемии, связанной с конкретным стенозом при пограничных поражениях (50-70%) [16,82], в России метод измерения ФРК практически не используется. По данным Л.А. Бокерия и Б.Г. Алеяна в 2013 году измерение ФРК осуществлялось при выполнении 410 (0,5%) ЧКВ, тогда как в 2012 и 2011 гг. эти показатели составляли 225 (0,3%) и 224 (0,4%) соответственно [15]. Отечественные рандомизированные исследования, посвященные влиянию измерения ФРК на тактику лечения, не проводились.

ФРК-контроль против стандартного подхода к выявлению поражений коронарных артерий, нуждающихся в реваскуляризации.

В отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.А. Мясникова проведено рандомизированное исследование, целью которого являлась оценка роли измерения фракционного резерва кровотока в комплексной диагностике и лечении многососудистого поражения коронарного русла у больных с хронической ИБС, а также его влияние на прогноз. В исследование за период с 2010 по 2012 гг. было включено 162 пациента с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС). Наблюдение за пациентами продолжалось на протяжении всего периода госпитализации и в отдаленном периоде (через 1 год). При этом пациенты вызывались для амбулаторного обследования. Больные были рандомизированы на 2 группы: ангиографического контроля (82 пациента) и ФРК-контроля (80 пациентов) (Рис. 2). Группы больных были сопоставимы по результатам клинического обследования. В большин-

Таблица №1. Сравнительная характеристика результатов ЧКВ в группах ангиографического и ФРК-контроля.

	Ангио-контроль n=82		ФРК-контроль n=80		p
	ЧКВ n=39	ОМТ n=43	ЧКВ n=42	ОМТ n=38	
Среднее количество стентов на пациента в группах стентирования	1,95 (1-4)		1,5 (1-3)		0,04
Время рентгеноскопии во время диагностической КАГ, мин	1,4(0,8-5,8)	1,5 (0,9-5,2)	3,7 (1,2-8,6) *	3,6 (1,3-6,9)#	0,05
Время вмешательства, мин	45,3 ± 10,1	15,8±4,6	49,9±8.9*	18±5.6#	0,56
Средний объем введенного контрастного вещества, мл	203 ± 86	67±45	191± 74*	75 ± 43#	0,43

стве случаев по данным коронарной ангиографии у больных выявлялось многососудистое и/либо многоуровневое поражение коронарных артерий. В дальнейшем каждая из групп была разделена на подгруппы консервативного лечения и выполненного вмешательства (ЧКВ). В группе ангиографического контроля решение о выполнении вмешательства принималось консилиумом, состоящим из врачей-кардиологов и научных сотрудников клинических отделений и отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения. В группе ФРК-контроля вмешательство выполнялось только при функционально значимом поражении, при значении ФРК < 0,80. Средний срок наблюдения составил 2,8 года (15-50 месяц).

По данным коронарной ангиографии (КАГ) у больных, включенных в исследование, был выявлен 441 стеноз более 50%: 212 в группе ангиографического контроля и 229 в группе ФРК-контроля. При этом в группе ангиографического контроля было установлено большее количество стентов, чем в группе ФРК-контроля, 76 (1,95 на больного) и 63 (1,5 на больного), соответственно. Время рентгеноскопии при КАГ было достоверно выше в группе ФРК, в связи с необходимостью проводить проводник с датчиком давления за места стенозов. В тоже время при стентировании в группах сравнения время рентгеноскопии и вмешательства в целом зна-

чимо не различалось (Табл. №1). При проведении измерения ФРК у 1 пациента возник пароксизм желудочковой тахикардии после введения папаверина в левую коронарную артерию, купировавшийся самостоятельно в течение 30 секунд.

За время наблюдения скончалось 6 больных. Из них сердечная смерть была констатирована в 2 случаях в группе ангиографического контроля: в одном случае причиной смерти служил инфаркт миокарда, в другом случае - декомпенсация сердечной недостаточности. Остальные случаи смерти имели внесердечные причины (онкологические заболевания). Таким образом, смертность от всех причин составила 3,8%, сердечно-сосудистая смертность - 1,3 %.

За время наблюдения у 5 больных из 162 произошли ИМ. В одном случае ИМ привел к смерти больного. В 2-х случаях проводилась экстренная реваскуляризация инфаркт-связанной артерии. Ещё в двух случаях развития нефатального ИМ реваскуляризация не проводилась в связи с поздними сроками госпитализации.

Помимо выполнения экстренной реваскуляризации у двух больных с ИМ, реваскуляризация при последующем наблюдении была проведена у 6 пациентов в остальных случаях в связи с возобновлением или прогрессированием стенокардии на фоне оптимальной медикамен-

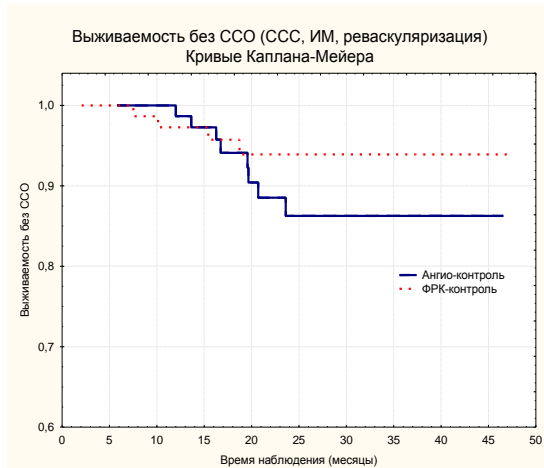


Рис. 3.

Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера.

Выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений в группах сравнения в отдаленном периоде, $p=0,04$.

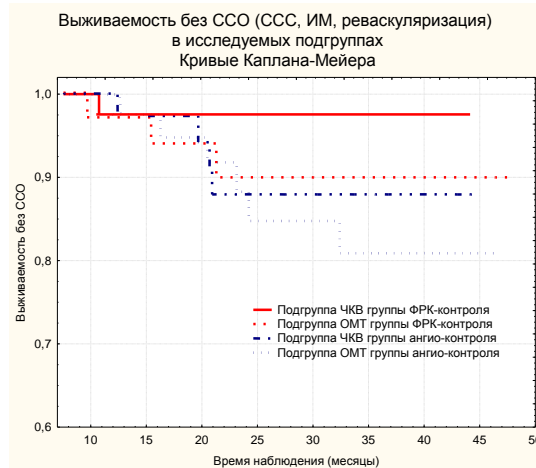


Рис. 4.

Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера.

Выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений в подгруппах сравнения в отдаленном периоде, $p=0,17$.

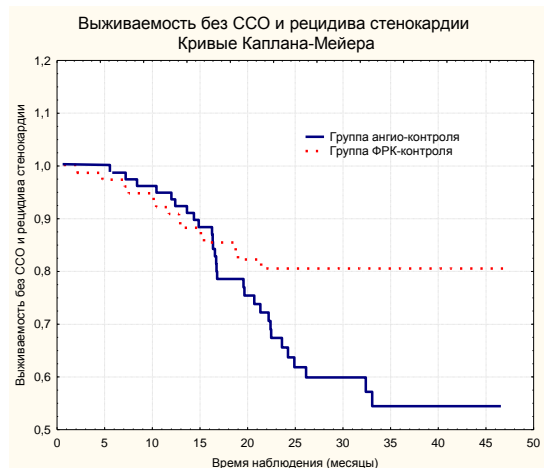


Рис. 5.

Рис. 5. Кривые Каплана-Мейера.

Выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений и рецидива стенокардии в группах сравнения в отдаленном периоде.

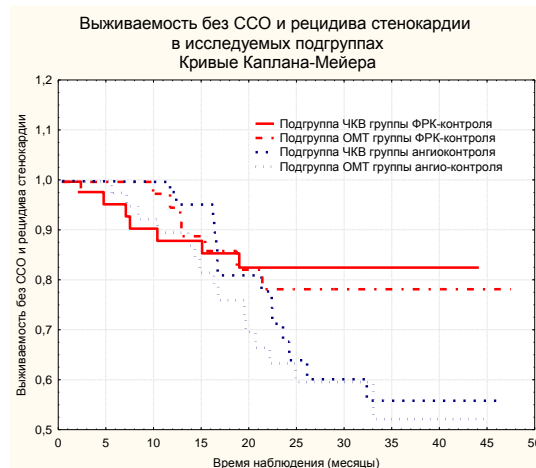


Рис. 6.

Рис. 6. Кривые Каплана-Мейера.

Выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений и рецидива стенокардии в подгруппах сравнения в отдаленном периоде, $p=0,006$.

тозной терапии. Чаще всего (в 3-х случаях) реваскуляризация проводилась в группе ФРК, а именно в подгруппе консервативного лечения. Во всех случаях была проведена реваскуляризация целевого сегмента в связи с прогрессией атеросклероза. Значимость стеноза и целесообразность стентирования были подтверждены измерением ФРК.

Рецидив или прогрессирование стенокардии напряжения в общей когорте больных был отмечен в 40 случаях. При этом чаще всего было выявлено либо возобновление приступов, либо увеличение ФК стенокардии. Стенокардии 4 ФК или стенокардии покоя в отдаленном пери-

оде в группах сравнения выявлено не было.

В группе ангиографического контроля рецидив и прогрессирование клинических проявлений ХИБС были выявлены у 26 больных (32,9%), в то время как в группе ФРК-контроля только у 14 больных (18,1%).

В подгруппе выполненного вмешательства группы ангиографического контроля увеличение ФК стенокардии отмечалось чаще по сравнению с подгруппой консервативного лечения - 36,8% и 29,3% соответственно, $p=0,014$.

Достоверных различий в подгруппах выполненного и отложенного вмешательства в группе ФРК-контроля получено не было (17,1%

против 19,4% соответственно, $p=0,89$).

Нами была выявлена тенденция к более частому возникновению или прогрессированию стенокардии напряжения в группе ангиографического контроля по сравнению с группой ФРК-контроля, 32,9% и 18,1% соответственно, $p=0,06$).

В отдаленном периоде нами были оценены две комбинированные конечные точки. Первая комбинированная конечная точка включала ССО: сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и реваскуляризацию миокарда в отдаленном периоде. Второй комбинированной конечной точкой нашего исследования была частота развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения и реваскуляризация миокарда в отдаленном периоде, а также рецидив или прогрессирование клиники стенокардии.

При анализе первой комбинированной конечной точки: выживаемость больных без больших сердечно-сосудистых осложнений в группе ФРК-контроля была достоверно выше на 7,5%, чем в группе ангиографического контроля, 73 (94,8%) против 69 (87,3%), $p=0,04$ (Рис. 3).

При анализе первой комбинированной конечной точки в подгруппах сравнения были получены следующие данные: выживаемость больных без ССО в подгруппах отложенного (91,6%) и выполненного (97,6%) вмешательства при ФРК-контроле была выше, чем в соответствующих подгруппах при ангиографическом контроле (82,3% и 89,4%). Достоверных различий при анализе выживаемости без ССО в подгруппах больных выявить не удалось ($p=0,17$) (Рис. 4).

При анализе второй комбинированной конечной точки, которая включала в себя ССО и рецидив стенокардии напряжения, было выявлено, что выживаемость больных в группе ФРК-контроля была достоверно выше на 23,4%, чем в группе ангиографического контроля, 62 (80,6%) против 45 (57%), $p=0,0005$ (Рис. 5).

При анализе второй комбинированной конечной точки в подгруппах сравнения были получены следующие данные: выживаемость больных без ССО и рецидива стенокардии

напряжения в подгруппах медикаментозной терапии (77,8%) и выполненного (83%) вмешательств при ФРК-контроле была достоверно выше, чем в соответствующих подгруппах при ангиографическом контроле (56,1% и 57,9%), $p=0,0064$ (Рис. 6).

Заключение.

Полученные нами результаты говорят о том, что применение дополнительного метода определения функциональной значимости поражений коронарного русла в катетеризационной лаборатории у больных с многососудистым или многоуровневым поражением коронарного русла дает нам возможность уменьшить затраты на лечение пациента за счет уменьшения количества устанавливаемых стентов, при этом не происходит увеличения времени вмешательства, времени рентгеноскопии и количества вводимого контрастного вещества. В группе ФРК-контроля за весь период наблюдения не было зарегистрировано случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркт миокарда развился в одном случае, что в 6 раз реже, чем в группе ангиографического контроля. Реваскуляризация в группе ФРК-контроля проводилась в связи с прогрессией атеросклероза на фоне оптимальной медикаментозной терапии у тех пациентов, которым при включении в исследование был измерен ФРК и его значения были функционально незначимым. По всей видимости, низкая частота реваскуляризации и разница между частотой рецидива стенокардии и частотой реваскуляризации миокарда в отдаленном периоде была обусловлена высокой толерантностью больных к физической нагрузке, а, соответственно, и относительно высоким качеством жизни. В связи с этим, больные не обращались в медицинские учреждения для решения вопроса о реваскуляризации. Применение папаверина в качестве агента, вызывающего гиперемию, показало себя эффективным и безопасным. Количество осложнений, связанных с введением папаверина, составило 1,2%. Единственным осложнением был пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии ("пируэт", torsadepointes), который самостоятельно купировался в течение 30 секунд.

Список литературы:

1. *Болезни органов кровообращения: Руководство для врачей/ Под ред. Е.И. Чазова. М.: «Медицина», 1997. – с. 239.*
2. *Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. Circulation. 2000;101:1465-1478.*
3. *Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. J Am CollCardiol. 1998;32:57-62.*
4. *Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. J NuclCardiol. 2004;11:171-185.*
5. *Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without*

percutaneous coronary intervention to reduce ischaemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283-1291.

6. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:535-543.

7. Комаров А.А., Илющенко Т.А., Шахматова О.О., Деев А.Д., Самко А.Н., Панченко Е.П. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология*. 2012;8:4-14

8. Boden WE, O'rouke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-1516.

9. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA; Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am CollCardiol*. 2003;42:1161-1170.

10. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel

coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med*. 1992;326:10-16.

11. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95:2037-2043.

12. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischaemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1985-1991.

13. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am CollCardiol*. 2007;49:2105-2111.

14. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31:2501-2555.

15. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2013 год. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2014. – с. 66.