

КАКЗИ была статистически значимо меньше, чем в группе ЧВ не-КАКЗИ (45,9% и 55,4% соответственно; $OR=0,83$ при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p=0,01$). Результаты анализа основного показателя, выполненного в зависимости от реально применявшейся тактики, были сходными с результатами анализа, выполненного исходя из допущения, что у всех больных применялась тактика в соответствии с результатами рандомизации. По данным анализа, выполненного в зависимости от реально применявшейся тактики, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в группе ЧВ КАКЗИ и группе ЧВ не-КАКЗИ составляла 44,8% и 55,1% соответственно ($OR=0,81$ при 95% ДИ от 0,69 до 0,96; $p=0,01$), а по данным анализа, выполненного исходя из реально применявшейся тактики, такая частота достигала 46% и 55,1% соответственно ($OR=0,83$ при 95% от 0,72 до 0,97; $p=0,02$). Данные запланированного анализа в подгруппах свидетельствовали об устойчивых результатах во всех подгруппах.

Смертность от любой причины в группе КАКЗИ была статистически значимо меньше, чем в группе ЧВ не-КАКЗИ (43,3% и 51,6% соответственно; $OR=0,84$ при 95% ДИ 0,72 до 0,98; $p=0,03$). Частота применения терапии, замещающей функцию почки, статистически значимо не различаясь между группой ЧВ КАКЗИ и группой ЧВ не-КАКЗИ (11,6% и 16,4% соответственно;

$OR=0,71$ при 95% ДИ от 0,49 до 1,03; $p=0,07$). Группы статистически значимо не различались по частоте развития повторного ИМ, повторной госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности, а также по частоте развития кровотечения и инсульта. Не отмечалось также статистически значимых различий между группами и по продолжительности периода до стабилизации гемодинамики, частоте использования катехоламинов и продолжительности такой терапии, продолжительности пребывания в ОИТ, частоте использования искусственной вентиляции легких и продолжительности ее выполнения. Не было и статистически значимых различий между группами по оценке по шкале SAPS-II. В 2 группах были сходными такие показатели, как клиренс креатинина и концентрация в крови лактата, тропонина и креатинкиназы.

Выводы

У больных с КБС, имеющих поражение нескольких КА, и острым ИМ, осложнившимся КШ, комбинированный показатель общей смертности и частоты развития тяжелой почечной недостаточности, при которой требовалось применение терапии, замещающей функцию почки, был меньше в группе тактики начального ЧВ в КАКЗИ по сравнению с группой немедленного выполнения ЧВ во многих КА.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ORBITA (OBJECTIVE RANDOMISED BLINDED INVESTIGATION WITH OPTIMAL MEDICAL THERAPY OF ANGIOPLASTY IN STABLE ANGINA)

Источник: Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 31–40.

Предпосылки к проведению исследования

Первоначально чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) были внедрены в клиническую практику для лечения стенокардии. Ежегодно в мире выполняют более 500 000 вмешательств для лечения стенокардии. Данные, полученные в ходе выполнения исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), включавшего больных со стабильным течением коронарной болезни сердца (КБС), свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой ЧВКА и группой контроля по влиянию на риск развития инфаркта миокарда и смерти. Результаты мета-анализов были сходными. Устранение стенокардии остается основным показанием к выполнению ЧВКА у больных со стабильным течением КБС. В соответствии с клиническими рекомендациями применение противоишемической терапии считается тактикой первого ряда, а выполнение ЧВКА рассматривается как дополнительное вмешательство для многих больных, у которых сохраняются клинические симптомы.

Результаты открытых рандомизированных клинических исследований свидетельствовали о статистически значимом увеличении продолжительности переносимости нагрузки (ППН), прекращении приступов стенокардии и улучшении качества жизни за счет

выполнения ЧВКА. Однако ответная реакция на вмешательство, оцениваемая по изменению клинических симптомов, имеет субъективный характер, и может отражать как истинный эффект вмешательства, так и эффект плацебо. Более того, в ходе выполнения открытого исследования были получены данные о том, что отсутствие у больных, рандомизированных в группу ЧВКА, предположений о преимуществах ЧВКА могло влиять на сообщение о клинических симптомах (а также на интерпретацию таких симптомов лечащими врачами) и обуславливало искусственно увеличение частоты незапланированных госпитализаций в группе контроля.

Известно, что эффект плацебо более выражен у инвазивных вмешательств по сравнению с неинвазивными. В отсутствие слепого метода выраженность величины эффекта ЧВКА, оцениваемого с помощью клинических показателей, может оказаться завышенной в связи с добавлением эффекта плацебо к истинному физиологическому эффекту вмешательства. Во всех выполненных ранее исследованиях как исследователи, так и больные имели информацию о результатах распределения в группы определенной тактики.

Прежде чем предлагать больному инвазивное вмешательство с целью уменьшения выраженности

клинических проявлений заболевания, важно знать истинную эффективность вмешательства, особенно в тех случаях, когда альтернативный подход к лечению будет состоять в продолжении консервативной терапии. Следует также отметить, что несмотря на повышение безопасности ЧВКА, частота развития осложненных сохраняется на уровне 1–2%.

Результаты плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что изолированное применение противоишемических препаратов приводит к увеличению ППН на 48–55 с. На основании всех этих фактов был разработан план исследования *ORBITA*.

Цель исследования

Оценка влияния ЧВКА по сравнению с плацебо на ППН у больных со стабильными проявлениями ишемии миокарда; при этом использовался консервативный критерий эффективности, который состоял в увеличении ППН на 30 с.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное исследование, которое проводилось в 5 исследовательских центрах: *Imperial College Healthcare NHS Trust, Essex Cardiothoracic Centre, Royal Bournemouth and Christchurch Hospitals NHS Trust, East Sussex Healthcare NHS Trust, Royal Devon and Exeter NHS Trust*.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18–85 лет со стенокардией или ее эквивалентами при наличии хотя бы одного гемодинамически значимого стеноза (70% и более) по данным ангиографии в одной коронарной артерии (КА), при котором по клиническим показаниям было приемлемо выполнение ЧВКА.

Критерии исключения: наличие стеноза 50% или более по данным ангиографии в КА, отличной от КА, в которой предполагалось выполнение вмешательства; острый коронарный синдром; ранее выполненное коронарное шунтирование; поражение ствола левой КА; наличие противопоказаний к имплантации стентов с лекарственным покрытием; хроническая тотальная окклюзия КА; тяжелый клапанный порок сердца; тяжелое нарушение функции левого желудочка; умеренная или тяжелая легочная гипертензия; предполагаемая продолжительность жизни менее 2 лет; неспособность подписать информированное согласие. Больных включали в исследование после подписания информированного согласия.

Вмешательство

Исследование состояло из 2 последовательных фаз. В ходе выполнения 1-й фазы, которая начиналась после включения больного в исследование и продолжалась в течение 6 нед, у всех больных оптимизировали лекарственную терапию, т.е. начинали терапию противоишемическими препаратами в соответствии с клиническими рекомендациями и увеличивали дозу таких препаратов. После исходного обследования больных рандомизировали с использованием слепого метода. После рандомизации начиналась 2-я фаза исследования с использованием слепого метода, после завершения которой больных вновь обследовали.

При включении в исследование больные заполняли анкету *Seattle Angina Questionnaire* и 5-уровневую версию анкеты *EuroQol 5 с 5 разделами (EQ-5D-5L)*. Кроме того, регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровень артери-

ального давления (АД), а также отмечали рост и массу тела и рассчитывали индекс массы тела.

После включения в исследование в течение первых 6 нед выполнения в соответствии с протоколом фазы оптимизации терапии кардиолог консультировал больных по телефону 1–3 раза в нед; кроме того, больные самостоятельно измеряли ЧСС и АД с помощью оборудования, предоставленного исследователями (монитор *Omron M6, Omron*, Киото, Япония). Лекарственную терапию начинали и увеличивали дозы препаратов в соответствии с протоколом исследования. В первую очередь обращали внимание на увеличение дозы противоишемических препаратов; причем стремились к применению не менее 2 таких препаратов у каждого больного. В ходе выполнения исследования регистрировали побочные эффекты лекарственной терапии, а больной имел возможность в любое время проконсультироваться у кардиолога по поводу подбора доз принимаемых препаратов.

Больных, наблюдавшихся в клинике Имперского колледжа Лондона, до рандомизации обследовали для уточнения выраженности клинических симптомов с помощью классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и опросника *Seattle Angina Questionnaire*; кроме того, оценивали функциональное состояние с помощью теста с физической нагрузкой с измерением потребления кислорода (ТФН-ИПК), выраженность ишемии миокарда с помощью пробы с добутамином с использованием эхокардиографии (ЭхоКГ), качество жизни с помощью опросника *EQ-5D-5L*. Все исследователи, включая персонал, присутствующий при рандомизации с использованием слепого метода, не имели информации о тяжести симптомов заболевания или результатов оценки качества жизни участников исследования.

Все больные до выполнения вмешательства или его имитации получали двухкомпонентную антиагрегантную терапию. В обеих группах она была одинаковой по продолжительности, больные применяли ее до последнего посещения исследовательского центра, во время которого уже не применялся слепой метод. Коронарографию проводили с использованием доступа через лучевую или бедренную артерию, причем в ходе выполнения вмешательства звуковая изоляция была достигнута с помощью наушников, через которые проигрывалась музыка.

У всех больных была выполнена оценка физиологических показателей выраженности стеноза КА с помощью измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) и мгновенного показателя свободной волны (МПСВ). После внутрикоронарного введения нитратов проводник с датчиком для измерения давления располагали в дистальном участке КА на расстоянии, равном не менее 3 диаметров наиболее дистального участка КА, в котором можно было выполнить стентирование. Физиологические показатели мог видеть только один специально назначенный интервенционный кардиолог, который информировал врача, выполняющего вмешательство, о качестве сигнала, но не о физиологических показателях. Врач, осуществляющий вмешательство, не имел информации о физиологических показателях и, следовательно, не использовал их для решения вопроса о выполнении вмешательства. Для измерения ФРК через бедренную вену или переднюю локтевую ямку внутривенно вводили аденозин со

скоростью 140 мкг/кг/мин. Нормализацию датчиков подтверждали перед каждым измерением. После каждого измерения проверяли смещение проводника, при его наличии проводник повторно нормализовывали и повторяли измерение. После оценки физиологических показателей вводили возрастающие дозы седативных препаратов (бензодиазепинов и опиатов) до достижения седативного эффекта.

После подтверждения достижения седативного эффекта продолжалась звуковая изоляция, и больных рандомизированно в соотношении 1:1 распределяли в группу выполнения ЧВКА или группу плацебо с помощью обоснованной автоматической системы для рандомизации с доступом через Интернет (*SRUB*, Имперский колледж Лондона, Лондон, Соединенное Королевство). Последовательность рандомизации генерировалась компьютером в Имперском колледже Лондона в отсутствие стратификации или использования блоковой рандомизации.

При переводе больного персонал рентгеноперационной не передавал персоналу отделения восстановительного лечения информацию о характере выполненного вмешательства (т.е. о ЧВКА или его имитации). Причем персоналу отделения восстановительного лечения вслух повторно напоминали о необходимости соблюдения слепого метода. Больные и медицинские работники, в дальнейшем принимавшие участие в наблюдении больного, также не имели информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики. Врач, присутствовавший при выполнении вмешательства, в дальнейшем не контактировал с больными в ходе выполнения исследования.

У больных группы ЧВКА врач, выполнявший вмешательство, имплантировал стенты с лекарственным покрытием во все поврежденные участки КА, которые на основании ангиографических критериев считались гемодинамически значимыми; причем считалось обязательным достижение полной реваскуляризации в соответствии с ангиографическими критериями. Рекомендовалась оптимизация стента с помощью постдилатации.

В группе плацебо больные оставались под действием седативных препаратов в течение не менее 15 мин пребывания на операционном столе в рентгеноперационной, а коронарный катетер у них удаляли в отсутствие выполнения ЧВКА.

После завершения периода наблюдения в течение 6 нед больных приглашали в исследовательский центр для обследования, при котором выполняли те же самые тесты с использованием системы *QUARK* для ТФН-ИПК с оценкой метаболических показателей в каждом цикле дыхания (*COSMED*, Рим, Италия). Лечащий врач и физиолог, которые выполняли все тесты, не имели информации о результатах распределения больных в группу определенного вмешательства. Выполнение теста продолжали до развития таких симптомов, ограничивающих продолжение нагрузки, как стенокардия, одышка или повышенная утомляемость, а также до достижения патологических уровней ЧСС или АД или до существенного отклонения сегмента *ST* от изоэлектрической линии (на 2 мВ или более в сочетании с развитием типичного приступа стенокардии или при регистрации такого отклонения на 1-й ступени нагрузки). Результаты ТФН-ИПК должны были подтверждаться двумя врачами, у которых не было

информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики и о том, в какой момент исследования выполнялся тест. Оценку по шкале *Duke treadmill* выполняли с помощью расчетов, о которых сообщалось ранее.

Региональную сократимость миокарда оценивали в покое и при выполнении нагрузочной пробы с добутамином с использованием ЭхоКГ. Исследования выполнялись исследователем и специалистом по ЭхоКГ в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики. Результаты нагрузочной ЭхоКГ с добутамином представляли 2 консультанта, специалисты по методам визуализации, с помощью специальной программы, доступной в Интернете, и с использованием 17-сегментарной модели; при этом у экспертов не было информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики и о том, в какой момент исследования выполнялась проба. Нарушения локальной сократимости (НЛС) в покое, при максимальной нагрузке и в период восстановления оценивали с помощью количественной шкалы (при этом нормальной локальной сократимости, гипокинезии, акинезии, дискинезии и аневризматическому выпячиванию соответствовала оценка 1, 2, 3, 4 и 5 баллов соответственно). Индексы НЛС рассчитывали с помощью 17-сегментарной модели с учетом средней оценки по шкалам, представляемой экспертами.

Нитраты вводили внутрикоронарно для достижения вазодилатации до получения любого флюороскопического изображения. До начала измерения физиологических показателей флюороскопические изображения должны были быть получены под 2 углами, между которыми должно было быть не менее 30°. Количественную ангиографию КА выполняли с помощью пакета программ *McKesson Cardiology 14.0 QCA* без использования доступа в Интернет. Такую ангиографию выполняли два интервенционных кардиолога в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики, причем учитывали среднюю оценку по шкалам, представляемую экспертами. После выполнения повторного обследования участие в исследовании считалось завершенным, на этом этапе врачам и больным предоставляли информацию о результатах распределения в группу определенной тактики. Больные, распределявшиеся в группу плацебо, имели возможность выполнения ЧВКА после консультации с лечащим врачом.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: различия по степени увеличения ППН между группами. Дополнительные показатели: изменения максимального потребления кислорода (максимальное VO_2); изменение продолжительности периода до снижения сегмента *ST* на 1 мм; тяжесть стенокардии по данным оценки с помощью функционального класса (ФК) по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ; выраженность физических ограничений и стабильность стенокардии по данным оценки с помощью опросника *Seattle Angina Questionnaire*; качество жизни по данным оценки с помощью опросника *EQ-5D-5L*; оценка по шкале *Duke Treadmill*; изменения индекса НЛС по данным нагрузочной пробы с добутамином с оценкой сократительной способности миокарда с использованием ЭхоКГ.

Результаты

В период между 18 декабря 2013 г. и 26 июля 2017 г. были обследованы 368 больных со стенокардией и КБС с поражением одной КА для решения вопроса о приемлемости включения в исследование. Из них 230 больных были включены в исследование и начали участие в фазе оптимизации лекарственной терапии. В период между 6 января 2014 г. и 11 августа 2017 г. 200 больных были рандомизированно распределены в группу ЧВКА ($n=105$) или группу плацебо ($n=95$). Между группами не было отмечено существенных различий по основным демографическим характеристикам. У 98% больных выраженность стенокардии соответствовала II или III ФК по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ. К моменту рандомизации принимали аспирин, второй антиагрегант и статины в группе ЧВКА 98%, 98% и 94% больных соответственно, а в группе плацебо — 98%, 99% и 96% больных соответственно. В этот же момент в целом принимали β -блокаторы и антагонисты кальция 78% и 91% больных, включенных в исследование. Среднее число противоишемических препаратов при включении в исследование до рандомизации и в конце исследования в группе ЧВКА составляло $0,90\pm 0,8$, $2,8\pm 1,2$ и $2,9\pm 1,1$ соответственно, а в группе плацебо — $1\pm 0,9$, $3,1\pm 0,9$ и $2,9\pm 1,1$ (значение p для сравнения между группами по числу принимаемых препаратов в каждый из указанных моментов составляло 0,357, 0,097 и 0,891 соответственно).

Уровни АД и ЧСС снижались в период между включением и рандомизацией и в последующем возрастали к концу исследования. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по этим показателям или по их изменению в определенные моменты исследования.

В группе ЧВКА и группе плацебо до рандомизации концентрация в крови натощак общего холестерина составляла $3,4\pm 1$ и $3,3\pm 0,9$ ммоль/л соответственно, а концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности — $1,8\pm 0,7$ и $1,8\pm 0,8$ ммоль/л соответственно.

Наиболее часто поражение отмечалось в левой передней нисходящей артерии (у 69% больных). Стенозы КА были тяжелыми как по ангиографическим, так и гемодинамическим критериям. В целом у всех больных средняя площадь стеноза по данным количественной коронарографии достигала $84,4\pm 10,2\%$, среднее значение ФРК — $0,69\pm 0,16$ и среднее значение МПСВ — $0,76\pm 0,22$. У 29% больных ФРК превышал 0,80, у 32% больных МПСВ был более 0,89.

Стентирование КА во всех случаях производилось с помощью стентов с лекарственным покрытием. Медиана длины имплантированных стентов достигала 24 мм (межквартильный диапазон от 18 до 33 мм). Постдилатация с использованием нового баллона выполнялась в 75% случаев имплантации стентов. После выполнения ЧВКА средний ФРК увеличился до $0,90\pm 0,06$ ($p<0,0001$), а средний МПСВ — до $0,95\pm 0,04$ ($p<0,0001$).

Полные данные о ППН в период до рандомизации и в ходе наблюдения после рандомизации в группе ЧВКА и группе плацебо были доступны для 104 и 90 больных соответственно. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по основному показателю увеличения ППН. До рандомизации и в ходе наблюдения после рандомизации в группе ЧВКА ППН составляла $528\pm 178,7$ и $556,3\pm 178,7$ с соответственно

(увеличение на 28,4 с при 95% ДИ от 11,6 до 45,1 с), а в группе плацебо — 490 ± 195 и $501,8\pm 190,9$ с соответственно (увеличение на 11,8 с при 95% ДИ от $-7,8$ до 31,3 с); различие между группами 16,6 с (при 95% ДИ от $-8,9$ до 42; $p=0,200$).

Результаты анализа дополнительных показателей свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами по продолжительности периода до снижения сегмента ST на 1 мм от изоэлектрической линии ($p=0,164$) или изменения потребления кислорода (различие между группой ЧВКА и группой плацебо составляло $-12,9$ мл/мин при 95% ДИ от $-90,2$ до 64,3 мл/мин; $p=0,741$).

По выраженности стенокардии, которую оценивали 3 раза в ходе выполнения исследования у всех больных, не было отмечено статистически значимых различий между группами по пропорциональному соотношению больных, у которых определялось уменьшение выраженности стенокардии на 1 ФК или 2 ФК или более как в период между включением в исследование и рандомизацией ($p=0,916$), так и в период между рандомизацией и окончанием исследования ($p=0,633$).

Не было отмечено статистически значимых различий по шкалам опросников *Seattle Angina Questionnaire* и *EQ-5D-5L*. В период выполнения рандомизированного исследования с использованием слепого метода не было отмечено статистически значимых различий между группой ЧВКА и группой плацебо по изменению оценки по шкале *Seattle Angina Questionnaire*, отражающей физические ограничения (различие между группами 2,4 балла при 95% ДИ от $-3,5$ до 8,3 балла; $p=0,420$), отражающей частоту развития стенокардии (различие между группами 4,4 балла при 95% ДИ от $-3,3$ до 12 баллов; $p=0,260$) и отражающей стабильность течения стенокардии (различие между группами 0,9 балла при 95% ДИ от $-8,4$ до 10,2; $p=0,851$). Не было также отмечено статистически значимых различий между группами по изменению оценки по шкале *EQ-5D-5L* ($p=0,994$). Следует, однако, отметить, что в группе ЧВКА по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое повышение индекса НЛС миокарда, оцениваемое по данным пробы с добутамином и результатам с помощью ЭхоКГ (различие между группами достигало $-0,09$ балла при 95% ДИ от $-0,15$ до $-0,04$; $p=0,0011$).

В ходе выполнения исследования не было смертельных исходов. Отмечены 3 случая развития тяжелых кровотечений (в группе ЧВКА и группе плацебо 2 и 1 случай соответственно). У 4 больных в группе плацебо потребовалось выполнение ЧВКА в связи с развитием осложнений, обусловленных введением проводника с датчиком для измерения давления в КА. В ходе наблюдения после рандомизации в группе плацебо у 1 больного развился острый коронарный синдром и у 2 — тяжелое кровотечение на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии.

Выводы

У больных с выраженным стенозом КА и стенокардией, по поводу которой применялась лекарственная терапия, выполнение ЧВКА не приводит к увеличению ППН по сравнению с эффектом имитации ЧВКА. Эффективность инвазивных вмешательств может оцениваться с использованием плацебо в качестве контроля, т.е. подхода, который считается стандартным для оценки эффективности лекарственной терапии.