

P. Meier¹, A. Timmis²¹ The Heart Hospital, University College London Hospitals UCLH, Лондон, Великобританія² London Chest Hospital, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Лондон, Великобританія**Альманах 2012: інтервенційна кардіологія ***

Інтервенційна кардіологія продовжує швидко розвиватися. Впродовж останнього десятиліття значно зростає ефективність черезшкірних втручань із застосуванням більш нових генерацій стентів із медикаментозним покриттям. Розвиток технологій стентування розширив спектр виконання більш складних втручань, зокрема при стенозі стовбура лівої вінцевої артерії та багатосудинних ураженнях. Значні успіхи спостерігаємо у сфері медикаментозної терапії супроводу, зокрема антитромботичної (бівалірудин, прасугрель, тікагрелор), що у подальшому поліпшить наслідки черезшкірних коронарних втручань. Це саме стосується і внутрішньосудинних методів візуалізації, таких як внутрішньокоронарна ультрасонографія та оптична когерентна томографія. Спектр інтервенційних процедур не обмежується лише черезшкірним коронарним втручанням, а й передбачає проведення алкогольної септальної абляції у разі гіпертрофічної кардіоміопатії та ін. На цей час найбільш стрімко розвиваються структурні втручання, особливо при аортальному стенозі (транскатетерна імплантація аортального клапана) та мітральній регургітації (кліпсування мітрального клапана). В огляді йдеться про останні досягнення з усіх зазначених напрямів інтервенційної кардіології.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, черезшкірні коронарні втручання, аортокоронарне шунтування, антитромботична терапія.

Черезшкірні коронарні втручання порівняно з медикаментозною терапією

Черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ) рекомендовані для лікування інфаркту міокарда (ІМ) зі стійкою елевацією сегмента ST та без неї [1]. Проте їхню роль за стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) було переглянуто, що було відображено у публікації результатів дослідження COURAGE. Було показано, що в пацієнтів, які отримують оптимальну медикаментозну терапію, ЧКВ не покращує серцево-судинні клінічні наслідки. При цьому додаткової користі щодо поліпшення якості життя не спостерігають після 36 місяців спостереження [2, 3]. Нещодавно проведений метааналіз восьми клінічних досліджень за участю 7229 хворих, в якому порівнювали оптимальну медикаментозну терапію і ЧКВ, підтвердив висновки COURAGE, оскільки показав, що немає статистично значущої різниці

між групами щодо таких кінцевих точок, як смерть (9,1 проти 8,9 %), нефатальний ІМ (8,1 проти 8,9 %), ургентна реваскуляризація (30,7 проти 21,4 %) та персистентна стенокардія (33 проти 29 %) [4].

Стенти з медикаментозним покриттям (СМП) застосовували у меншій частині зазначених пацієнтів і, ймовірно, зменшували потребу в повторній реваскуляризації завдяки поліпшенню клінічної картини. Незважаючи на це, дані метааналізу аргументують сучасну рекомендацію щодо оптимального медикаментозного лікування як початкового для стабільної стенокардії [5]. У подальшому стане більш зрозуміло, чи змінять вказані положення сучасну клінічну практику, проте попередні дані не обнадійливі. У зв'язку з цим аналіз американського реєстру осіб, яким проводили ЧКВ до (n = 173 416) і після (n = 293 795) появи результатів дослідження COURAGE, не показав зміни частоти застосування оптимальної медикаментозної терапії (43,5 проти 44,7 %) [6].

* Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 1701–1709.

Черезшкірні коронарні втручання порівняно з аортокоронарним шунтуванням

Безпечність ЧКВ у некардіохірургічних стаціонарних закладах було підтверджено у двох нещодавніх оглядах [7, 8]. Додатковим поясненням значного зменшення виконання аортокоронарного шунтування (АКШ) останніми роками є також зростання складності уражень, за яких застосовують ЧКВ. Нещодавнє вивчення у США процедур реваскуляризації у період 2001–2008 рр. показало зменшення частоти проведення АКШ на 38 %, у той час як частота виконання ЧКВ зменшилася лише на 4 % [9]. Відповіді на запитання, чи відповідає ведення пацієнтів останнім рекомендаціям [10], був покликаний аналіз 500 154 ЧКВ у США. Він показав, що серед 28,9 % випадків планових ЧКВ лише 50,4 % процедур були обґрунтованими, і більшість необґрунтованих втручань було здійснено у хворих без стенокардії [11].

Відсутність доказів щодо сприятливого впливу на прогноз може свідчити про недоцільність проведення ЧКВ у стабільних пацієнтів без епізодів стенокардії. Навпаки, згідно з даними дослідників SYNTAX, у хворих зі стенокардією ефективність ЧКВ і АКШ зрівняна щодо полегшення симптомів упродовж 12 місяців [12]. Незважаючи на це, АКШ може мати переваги стосовно впливу на прогноз, про що свідчать дані американського реєстру: аналіз, який передбачав корекцію за помилкою відбору, виявив зниження рівня 4-річної смертності порівняно з ЧКВ (16,4 проти 20,8 %) [13]. Звичайно, як у реєстровому дослідженні, розподіл за групами лікування не був рандомізованим, тому робити висновки стосовно відносної прогностичної користі необхідно з обережністю. Однак чинні рекомендації з АКШ стосуються втручань при складному трисудинному ураженні або стенозі стовбура лівої вінцевої артерії (ЛВА), хоча багато пацієнтів надають перевагу ЧКВ.

На теперішній час отримано дані про можливість і безпечність виписування зі стаціонару після ЧКВ того ж дня. Найбільш доцільно це здійснювати після ЧКВ через променевий доступ (або встановлення стенозного оклюзивного пристрою після процедури). Так, згідно з даними американського реєстру, у 1339 осіб, виписаних після проведення втручання того ж дня, частота повторної госпіталізації через 30 днів не відрізнялася від такої у 105 679 хворих, які залишилися у відділенні на ніч [14]. Це важливо, оскільки, згідно із сучасними даними, повторна госпіталізація протягом 30 днів

достовірно підвищує рівень смертності впродовж одного року [15].

Ураження стовбура лівої вінцевої артерії

Застосування ЧКВ у ситуаціях, які раніше вважали суто хірургічними, найкраще ілюструє зростання частоти їх проведення при незахищеному ураженні стовбура ЛВА. Дані американського реєстру 131 004 хворих з незахищеним ураженням стовбура ЛВА показали зростання частки тих, кому здійснено ЧКВ, з 3,8 до 4,9 % у період з 2004 до 2008 р. Пацієнти, яким виконували ЧКВ, були старшого віку з більшою кількістю супутніх захворювань, що могло бути причиною їх більш високої госпітальної смертності порівняно з усією когортою (13 проти 5 %) [16]. З 2008 р. вдосконалюється техніка виконання ЧКВ, що сприяє збільшенню частоти їх використання при незахищеному ураженні стовбура ЛВА.

На теперішній час маємо дані рандомізованих клінічних досліджень, які підтверджують ефективність і безпечність ЧКВ в окремих категоріях хворих. Так, у корейському дослідженні PRECOMBAT, в якому порівнювали стентування СМП і АКШ у 600 пацієнтів, первинна комплексна кінцева точка (смерть, ІМ, інсульт та реваскуляризація внаслідок ішемії впродовж 12 місяців) розвинулася у 8,7 % осіб групи СМП і у 6,7 % – групи АКШ. Це свідчило, що стентування СМП було не гіршим за АКШ [17]. Як у попередніх рандомізованих дослідженнях, різниці було досягнуто, головним чином, за рахунок більшої частоти повторних реваскуляризацій у хворих, які перенесли стентування (9,0 проти 4,2 % через 2 роки, $p = 0,02$).

Відбір пацієнтів для реваскуляризації при стенозі стовбура ЛВА традиційно базувався на результатах ангіографії, проте дані нещодавно проведеного дослідження свідчать про те, що визначення мінімальної площі просвіту за допомогою внутрішньокоронарної ультрасонографії (ВКУСГ) могло би бути більш доцільним в окремих груп хворих з ангіографічно «проміжними» стенозами (від 25 до 60 %) [18]. Кореляція між мінімальною площею просвіту та ангіографічним ступенем стенозу була слабкою, проте просвіт 6 мм^2 виявився безпечним пороговим значенням для реваскуляризації. При цьому виживання без розвитку подій було не гіршим у пацієнтів з просвітом $> 6 \text{ мм}^2$, яким не проводили реваскуляризації, порівняно з тими, у кого її виконували у зв'язку із площею просвіту $< 6 \text{ мм}^2$.

Зазначені дані отримано у нерандомізованому дослідженні, проте вони вказують на користь використання ВКУСТ при веденні хворих зі стенозом стовбура ЛВА.

Стенти з металевим покриттям і тромбоз стентів

Упровадження металевих стентів (МС) за останні 10 років зробило значний внесок у виконання та безпечність ЧКВ, проте потребувало технології медикаментозного покриття для значущого впливу на рівень рестенозування. Проблема підвищення ризику тромбозу СМК [19], особливо серед СМК останньої генерації, здавалася перебільшеною. Було підтверджено позитивний вплив застосування вказаних стентів на рівень рестенозів. Так, в останньому метааналізі порівнювали стентування покритими сіролімумом стентами з МС у пацієнтів із цукровим діабетом. Було показано значне зниження потреби у повторній реваскуляризації при використанні СМП (відносний ризик (ВР) 0,27; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,18–0,41) без підвищення ризику ретромбозу [20].

Проте фаворитом інтервенціоністів виявилися стенти, покриті еверолімумом, які вивчали у 13 рандомізованих дослідженнях за участю 17101 хворого. Метааналіз показав рівень ретромбозу еверолімум-покритих стентів лише у 0,7 % випадків упродовж 21,7 місяця спостереження, порівняно з 1,5 % серед пацієнтів, в яких застосовували стенти, покриті іншими препаратами [21]. Наступний метааналіз даних 49 рандомізованих досліджень (n = 50 844) показав найнижчий ризик ретромбозу стентів, покритих еверолімумом, через 30 днів і 1 рік спостереження порівняно з іншими стентами, апробованими у США, зокрема МС [22]. Різниця на користь еверолімум-покритих стентів залишалася статистично значущою через 2 роки спостереження з ризиком виникнення ретромбозу 0,34 (95 % ДІ 0,19–0,62) порівняно з паклітаксель-покритими стентами і 0,35 (95 % ДІ 0,17–0,69) порівняно з МС.

Дані щодо використання СМП для стентування венозних шунтів дещо менш переконливі, проте результати обмежених рандомізованих досліджень свідчать про переваги порівняно з МС [23]. Припущення про те, що протромбогенне оточення стента могло б схилити до використання СМК для первинної ЧКВ, не було повністю підтвержене. Об'єднаний аналіз 15 досліджень за участю пацієнтів з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST, в яких порівнювали СМК

першого покоління з МС, показав більш низьку потребу в реваскуляризації інфарктзалежної артерії при використанні СМК (ВР 0,51; 95 % ДІ 0,43–0,61) і відсутність різниці щодо рівня ретромбозу порівняно з МС [24]. Звичайно, ризик рестенозу впродовж першого року був нижчим у СМК (ВР 0,80; 95 % ДІ 0,58–1,12), але у подальшому зростав (ВР 2,10; 95 % ДІ 1,20–3,69). Це свідчить, що рання користь від СМК першого покоління при первинній ЧКВ нівелюється подальшим ризиком ретромбозу. СМК більш нових поколінь можуть подолати цю перепону, але до отримання достатньої кількості даних інтервенціоністи повинні обережно та диференційовано зважувати ризики рестенозу і ретромбозу при виборі типу стента.

Інтерес до біорезорбційних стентів посилюється після отримання результатів II фази вивчення даних візуалізації через 12 місяців після їх імплантації 56 пацієнтам [25]. Частота виникнення рестенозу становила лише 3,5 %, і більше ніж 95 % бранш стентів були ендотеліалізовані. Більше того, спостерігали варіабельну коронарну ацетилхолін-індуковану дилатацію, яка вказувала на відновлення вазомоторної відповіді. Медична спільнота з нетерпінням очікує на результати рандомізованих досліджень, які зараз планують.

Оптимальний судинний доступ

На сьогоднішній день широко застосовують коронароангіографію через променеви́й доступ [26, 27]. Одна з причин: згідно з новими даними це зменшує ризик кровотеч і, ймовірно, може знизити смертність при первинній ЧКВ [28]. У зв'язку з цим було проведено детальний метааналіз, що охоплював результати всіх рандомізованих досліджень первинних ЧКВ, у яких порівнювали стеговий і променеви́й доступи; він показав зниження смертності на 50 % у групі променевого доступу [29]. Залишається нез'ясованим, наскільки це можливо узагальнити для застосування у щоденній клінічній практиці, проте обсерваційні дані підтверджують результати досліджень щодо користі променевого доступу для первинного ЧКВ [30, 31].

Інша потенційна перевага променевого доступу – асоціація зі зниженням ризику пошкодження нирок – доведена у великому канадському дослідженні за участю 69 214 пацієнтів, яким проводили катетеризацію серця [32]. Механізми такого зв'язку не зовсім зрозумілі, при цьому найбільше дослідження з порівняння стегового і променевого доступів – RAVEL – не показало чіткої переваги одного із варіантів, хоча

променевий доступ здавався більш привабливим у групі первинного ЧКВ [33]. Спираючись на доказову базу, вибір доступу повинен бути індивідуалізованим і базуватися на досвіді хірурга, оцінці ризику кровотечі та врахуванні інтересів хворого.

Антитромботична терапія – що нового?

Центральна рекомендація для пацієнтів, яким проводиться ЧКВ, – застосування подвійної антиагрегантної терапії (ацетилсалicyлової кислоти (АСК) і клопiдогрелю). Збірний аналіз доступних даних щодо клопiдогрелю показав переваги навантажувальної дози 600 мг у зв'язку зі зниженням на 34 % рівня великих несприятливих серцево-судинних подій без підвищення ризику розвитку великих кровотеч порівняно з навантажувальною дозою 300 мг [34]. На сьогоднішній день існує доказова база, яка свідчить, що навантажувальна доза 600 мг порівняно з 300 мг при первинному ЧКВ асоційована зі зменшенням розміру інфарктної зони, що підтверджує зниження медіани маси креатинфосфокінази (КФК) за 72 год (2070 проти 3029 нг/мл) [35].

Продовження терапії АСК і клопiдогрелем зазвичай рекомендують після ЧКВ у стабільних пацієнтів і при гострому коронарному синдромі (ГКС), проте антиагрегантний ефект клопiдогрелю варіабельний, і високий ступінь активності тромбоцитів на тлі лікування цим препаратом спостерігають у 14,7–26,9 % хворих залежно від тестів, що використовують [36]. Частково така варіабельність відповіді тромбоцитів пояснюється тим, що клопiдогрель – це пролікарський засіб, і спостерігається функціональний поліморфізм ферментів, які утворюють його активні метаболіти. Однак дослідження, проведене в Нідерландах за участю 1069 пацієнтів, які отримували клопiдогрель перед виконанням вибіркового ЧКВ, показало, що втрата функціональної активності цитохрому CYP2C19 пояснювала лише частину варіабельності тромбоцитарної реактивності (13,0–20,6 %) залежно від тесту, що використовувався [37].

Один із підходів для подолання високої тромбоцитарної активності під час лікування клопiдогрелем у носіїв функціонально неактивних варіантів цитохрому CYP2C19 – застосування антиагрегантів, які метаболізуються іншим шляхом, що було підтверджено у корейському рандомізованому дослідженні CILON-T [38]. У

хворих з функціонально неактивними варіантами цитохрому CYP2C19, які були рандомізовані за подвійною антиагрегантною терапією з додаванням цилостазолу (селективного інгібітора фосфодіестерази-3), під час лікування спостерігали значне зниження реактивності тромбоцитів, на відміну від тих, хто отримував тільки АСК і клопiдогрель. Цей ефект цилостазолу не спостерігали у пацієнтів з функціонально активними поліморфізмами цитохрому. Ще один альтернативний підхід модифікації високої тромбоцитарної реактивності на тлі антиагрегантної терапії після ЧКВ – підвищення дози клопiдогрелю. Проте це виявилось неефективним у дослідженні GRAVITAS, в якому досягнення композитної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, ІМ, ретромбоз стента) через 6 місяців спостереження було ідентичним у групах високих (150 мг на добу) і стандартних (75 мг на добу) доз клопiдогрелю [39].

Чинні рекомендації щодо клопiдогрелю вказують на доцільність припинення його прийому через 12 місяців після встановлення СМК, коли завершується ендотеліалізація і знижується ризик тромбозів. Варто зазначити, що класифікація пізніх клінічних наслідків асоціювалася з цією стратегією, ймовірно, за рахунок підвищення індукованої арахідоновою кислотою активності тромбоцитів, про що було зазначено у нещодавньому британському дослідженні [40]. Його результати підтверджують докази того, що клопiдогрель, незалежно від АСК, частково виявляє антиагрегантну активність завдяки цьому механізму [41]. Більше того, було висунуто припущення, що відміна АСК, а не клопiдогрелю, через один рік після стентування була б більш раціональною [41]. Це питання вивчатиметься у великому рандомізованому дослідженні GLOBAL-LEADERS.

Обмеження подвійної антитромбоцитарної терапії у подальшому були показані у дослідженні op-TIME-2, в якому пацієнтів з первинними ЧКВ рандомізували за додатковим догоспітальним призначенням тирофібану або плацебо [42]. Додаткове призначення тирофібану зумовило більш ефективне пригнічення тромбоцитів, порівняно з монотерапією АСК чи клопiдогрелем, і було асоційоване зі зниженням рівня фатальних серцево-судинних подій та ранніх ретромбозів стентів. Надалі дослідження op-TIME-2 підтвердило рекомендацію щодо раннього пригнічення глікопротеїнових рецепторів P_{IIb}/P_{IIIa} тромбоцитів разом з подвійною антитромбоцитарною терапією у хворих, яким проводять первинні ЧКВ.

До нових інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ належать прасугрель і тікагрелор, які зараз внесено в рекомендації з ГКС [43] на підставі результатів TRITON і PLATO [44]. У дослідженні TRITON пацієнти, яким застосовували ЧКВ з приводу ГКС, були рандомізовані у групи терапії клопідогрелем або прасугрелем упродовж 12 місяців після проведення процедури [45]. Застосування прасугрелю мало переваги порівняно з клопідогрелем щодо досягнення композитної первинної кінцевої точки (головним чином, перипроцедурного ІМ) та зумовило достовірне зниження ризику ретромбозу стентів. Однак ці переваги супроводжувалися підвищенням ризику великих і малих кровотеч. У дослідженні PLATO (порівняння тікагрелору та клопідогрелю), в якому ведення хворих з ГКС було медикаментозним або з проведенням ЧКВ [46], тікагрелор мав переваги щодо досягнення первинної комбінованої кінцевої точки у вигляді фатальних серцево-судинних подій, проте його застосування часто супроводжувалося розвитком малих кровотеч, унаслідок чого загальний ризик кровотеч був зіставним з таким у клопідогрелю.

Зазначені вище дослідження підтвердили кращі клінічні наслідки більш інтенсивної антиагрегантної терапії за допомогою прасугрелю або тікагрелору при ГКС, хоча це асоціюється з розвитком кровотеч, особливо при застосуванні прасугрелю. Переваги обох препаратів за клінічними наслідками незначні в абсолютних межах, у зв'язку з чим виникли питання щодо вартості та ефективності. Фармакоекономічні дослідження прасугрелю у США дійшли висновку, що його застосування – це «економічно приваблива стратегія лікування» [47]. Однак нещодавно проведене дослідження Національним інститутом здоров'я і клінічної майстерності (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) більш стримано рекомендувало прасугрель для пацієнтів з ГКС, коли необхідне негайне ЧКВ (у зв'язку зі швидким початком дії прасугрелю порівняно з клопідогрелем), цукровим діабетом, а також за розвитку тромбозу стентів на тлі лікування клопідогрелем [43].

Проте виникли проблеми щодо привабливого відношення «вартість – ефективність» в інших ситуаціях. Нещодавно проведений економічний аналіз, який базувався на дослідженні PLATO, встановив, що вартість стандартизованого за якістю життя року при лікуванні хворих з ГКС тікагрелором упродовж 12 місяців нижча від загальноприйнятого порогу для «вартості – ефективності» [48].

Бівалірудин і гепарин

На сьогоднішній день бівалірудин доступний для лікування ГКС і швидко став ключовим засобом при здійсненні первинних ЧКВ [49]. Це прямий інгібітор тромбіну з додатковою властивістю пригнічувати тромбін-індуковану активацію тромбоцитів, для якого показані переваги порівняно з комбінацією гепарину та інгібітора глікопротеїнових рецепторів П₂/П₃ тромбоцитів у дослідженні HORIZONS-AMI завдяки, головним чином, зменшенню частоти великих кровотеч (4,9 проти 8,3 %). Смертність від усіх причин була нижчою на 30-ту добу спостереження, і зараз наявні результати 3-річного спостереження, які свідчать про збереження вказаної закономірності (5,9 проти 7,7 %) і підтверджують рекомендацію щодо застосування бівалірудину при первинному ЧКВ [50].

Клінічні переваги бівалірудину також аналізували за критерієм «вартість – ефективність», при цьому розрахована у Великобританії вартість лікування цим препаратом упродовж життя була на 267 фунтів стерлінгів меншою, ніж інгібіторами глікопротеїнових рецепторів П₂/П₃ тромбоцитів [51]. При застосуванні бівалірудину спостерігали незначне зростання частоти виникнення тромбозів стентів, а у пацієнтів, яким попередньо вводили гепарин, зростання не відзначено. При цьому переваги подвійної терапії гепарином і бівалірудином щодо рівня смертності нещодавно були оприлюднені у реєстрі SCAAR [52], що дає змогу рекомендувати її застосування при первинних ЧКВ [53].

Рекомендація використовувати нефракціонований гепарин при первинному ЧКВ належить до класу I, хоча останні дані метааналізу 23 досліджень свідчать про те, що застосування еноксапарину асоційоване з достовірним зниженням композитної кінцевої точки (смерть, ІМ) та частоти великих кровотеч порівняно з нефракціонованим гепарином [54]. Ці переваги були найбільш виразними при первинних ЧКВ, хоча також їх спостерігали при ЧКВ з приводу стабільної стенокардії та ІМ без стійкої елевачії сегмента ST. З огляду на це з часом може змінитися стратегія на користь застосування низькомолекулярних гепаринів при ЧКВ.

Клінічна ефективність внутрішньосудинної візуалізації

Клінічна ефективність ВКУСГ при проведенні ЧКВ суперечлива, хоча збірний аналіз 7 рандомізованих досліджень стентувань з МС

дійшов висновку, що ВКУСГ-кероване ЧКВ асоціюється зі зниженням ризику рестенозів [55]. ВКУСГ також відіграє важливу роль у визначенні уражень стовбура ЛВА для проведення реваскуляризації [18]. ВКУСГ – це інструмент наукових досліджень, хоча її практичне значення полягає також у неінвазивній візуалізації коронарних стенозів [56]. Тому в дослідженні з порівнянням комп'ютерної томографії вінцевих артерій і ВСУСГ для вимірювання об'єму атеросклеротичної бляшки було показано лише незначне узгодження зазначених методик (межі узгодження Бранда – Альтмана від -67 до $+65$ мм³), що свідчить про обмеження комп'ютерної томографії вінцевих артерій щодо визначення поширеності атеросклеротичного ураження [57].

Візуалізація судинної стінки належить до переваг ВКУСГ, хоча ця технологія обмежена роздільною здатністю візуалізації, поступаючись оптичній когерентній томографії (ОКТ). Наприклад, у відгалуженні дослідження ODESSA неадекватне розкриття було ідентифіковане на рівні бранш окремих стентів, що ніколи не вдалося би зробити за допомогою ВКУСГ [58]. Крім того, у нещодавно проведеному японському дослідженні ОКТ використовували для визначення ендотеліалізації бранш еверолімус-покритих стентів. Результати дослідження показали, що з 5931 дослідженої бранші 98,4 % були ендотеліалізовані через 8 місяців після імплантації. Це свідчить про низький тромботичний ризик для вказаної категорії СМК другого покоління [59].

Внутрішньосудинну візуалізацію також використовують для визначення стабільності атеросклеротичних бляшок. Дослідження PROSPECT підтвердило можливість диференціювання стабільних і нестабільних бляшок та прогнозування несприятливих подій за допомогою ВКУСГ [60]. Ключова властивість нестабільної бляшки – тонка капсула, хоча останні дані нагадують, що прозапальне оточення – це також важлива детермінанта нестабільності. При цьому дослідження із застосуванням ОКТ засвідчило чітку асоціацію між товщиною капсули і рівнем маркерів запалення у плазмі крові, зокрема С-реактивного білка [61].

Технічні аспекти стентування – що вже засвоєно?

Комбіновані стенти

Реендотеліалізація комбінованих стентів відбувається довше, у зв'язку з чим більшість

операторів надають перевагу встановленню одиночних стентів [58]. У реальній практиці часто виникає необхідність встановлення комбінованих стентів, проте традиційно вважають недоцільним покриття комбінованого стента різними препаратами, тому бажано застосовувати гомогенні СМК. Цю тезу було піддано сумнівам у корейському дослідженні за участю 1080 пацієнтів, яким були встановлені комбіновані СМК [62]. Показано, що настання кінцевих точок (серцево-судинна смерть, ІМ або реваскуляризація цільового ураження) не залежало від гомогенності або гетерогенності СМК [62].

Біфуркаційне стентування

Кілька досліджень показали, що клінічні наслідки при стентуванні основної судини одиночними стентами є зіставними і, часто, кращими порівняно з такими при встановленні двох стентів. Так, комбінований аналіз досліджень NORDIC Bifurcation Study і British Bifurcation Coronary Study показав, що комбінована кінцева точка (фатальні серцево-судинні події) через 9 місяців настала у 10,1 % пацієнтів з «простим» стентуванням і 17,3 % – при встановленні складних двосудинних стентів ($p = 0,001$) [63]. Проте досі не розв'язано низку проблемних питань, особливо щодо роздуття фінального «kissing»-балона уздовж біфуркації після стентування основної судини. Це вивчали у дослідженні за участю 1055 осіб, яким проводили біфуркаційне стентування [64]. Зазначений порівняльний аналіз продемонстрував більшу частоту настання кінцевої точки (серцево-судинна смерть і реваскуляризація, головним чином, основної судини) у пацієнтів, яким здійснювали розкриття фінального «kissing»-балона. З цим пов'язана сьогодення тенденція не застосовувати вказану техніку, яка може більше завдати шкоди, ніж принести користі.

Застосування високочутливого тропоніну при інфаркті міокарда

Один із діагностичних критеріїв гострого ІМ – зростання або зміна концентрації тропоніну впродовж перших 24 год від появи клінічних симптомів. Застосування високочутливого тропонінового тесту (ВЧТТ) викликало зниження порогового рівня тропоніну I для діагностики ІМ, що має важливе клінічне та прогностичне значення. Так, в останньому дослідженні із застосуванням ВЧТТ у 1038 хворих з підозрою на ІМ концентрація тропоніну I нижче ніж

0,20 нг/мл (діагностичний поріг, що застосовувався раніше) була східцеподібно асоційована зі смертю та нефатальним ІМ [65]. В інших 1054 пацієнтів діагностичний поріг знизили до 0,05 нг/мл, у зв'язку з чим було модифіковано тактику ведення. Це привело до зниження рівнів смертності та повторних ІМ з 39 до 12 % в осіб з концентрацією тропоніну від 0,05 до 0,19 нг/мл, яка не була б зареєстрована при застосуванні звичайного тесту. Дослідники зробили висновок, що зниження діагностичного порогу при використанні ВЧТТ дозволяє виявити значну кількість пацієнтів з високим ризиком та підозрюваним ГКС і поліпшити їх прогноз.

Рекомендація, яка існувала раніше, полягала в тому, що діагностичний поріг для тропоніну повинен базуватися на коефіцієнті варіації $\leq 10\%$. Проте у новому документі рекомендовано спиратися на 99-й перцентиль незалежно від точності тест-системи [66]. Потенційне клінічне значення вказаних змін було досліджене у когорті хворих, про яку згадували вище [65], при цьому діагностичний поріг становив 0,012 нг/мл (коефіцієнт варіації 20,8 %) [67]. Через один рік спостереження хворі з концентрацією тропоніну 0,012–0,049 нг/мл, тобто ті, яким, враховуючи попереднє порогове значення, діагноз ІМ не був би поставлений, досягали кінцевої точки (смерть, повторний ІМ) частіше, ніж пацієнти з концентрацією менше 0,012 нг/мл (13 проти 3 %, $p < 0,001$). Автори зробили висновок, що зниження діагностичного порогу до 99-го перцентилі і застосування більш точних тестів дало б можливість ідентифікувати більшу кількість осіб з високим ризиком повторного ІМ і смерті, а також поліпшити діагностику ІМ на 46 %. Залишається з'ясувати, чи дасть можливість рекласифікація хворих з ІМ і лікування згідно з чинними рекомендаціями поліпшити їх прогноз.

ВЧТТ не лише знизить діагностичний поріг для ІМ, а й може допомогти ідентифікувати пацієнтів зі стабільною ІХС, які мають нестабільні (вразливі) атеросклеротичні бляшки [68]. Так, в останньому дослідженні було виявлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем високочутливого тропоніну Т і поширеністю некальцифікованих бляшок ($r = 0,79$, $p < 0,001$) у 124 хворих зі стабільною стенокардією, яким було проведено комп'ютерно-томографічну ангіографію. Пацієнти з ремодельованими некальцифікованими бляшками мали найвищий рівень тропоніну Т [69]. ВЧТТ вже запроваджено для ранньої діагностики ІМ у хворих з болем у

грудній клітці, яких госпіталізують до відділень невідкладних станів. У дослідженні RATPAC (Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers) використання високочутливого тропоніну І серед інших біомаркерів дозволило успішно виписати 32 % пацієнтів порівняно з 13 %, в яких застосували стандартний діагностичний алгоритм [70]. Окрім важливого діагностичного значення, рівень тропоніну також дозволяє визначити тяжкість ІМ. Так, за результатами реєстру GRACE [71], який охопив 16 318 осіб з ІМ без стійкої елевації сегмента ST, кожне зростання відношення рівня тропонінів у 10 разів асоціювалося зі стрибкоподібним зростанням частоти шлуночкових аритмій, серцевої недостатності, кардіогенного шоку і смерті [72].

Судинні ураження, не асоційовані з гострим коронарним синдромом

Важливість порятунку міокарда у гостру фазу ІМ підтверджується тим, що прогноз визначається, головним чином, максимальним розміром інфарктної зони, тому можна припустити доцільність корекції всіх судинних уражень. Минулого року було оприлюднено результати перших рандомізованих досліджень первинних ЧКВ, які досліджували цю гіпотезу. Серед 214 хворих із мультисудинним ураженням частота несприятливих подій упродовж 2,5 року спостереження була більшою у тих, у кого застосували ЧКВ з приводу ураження лише інфаркт-асоційованої артерії, порівняно з пацієнтами, яким виконано корекцію множинних уражень незалежно від того, була вона здійснена під час гострого епізоду, чи пізніше [73]. Хоча вказане дослідження було невеликим за обсягом вибірки, нещодавно проведений метааналіз виявив переваги первинного ЧКВ для інфаркт-асоційованої артерії зі стабільною стратегією щодо неасоційованих уражень [74]. Це стало рекомендацією і було пізніше підтверджено аналізом обсерваційних даних дослідження HORIZONS-AMI. У ньому порівнювали клінічні наслідки у 275 осіб з одиничними ЧКВ з такими у 393 пацієнтів, в яких застосовували стабільну стратегію [75]. Група одиничних ЧКВ характеризувалася статистично значуще більшою кількістю встановлених стентів і вищою смертністю упродовж 12 місяців порівняно з групою стабільної стратегії (9,2 проти 2,3 %). На сьогоднішній день отримано переконливі докази на користь стентування лише інфарктзалежної артерії при первинному ЧКВ.

Розмір інфарктної зони і порятунок міокарда

Циркадні ритми клінічної маніфестації ІМ добре досліджені, при цьому ранкові години – це період найбільшого ризику. Цікавим є той факт, що розмір інфарктної зони також має подібну циркадну залежність, що було показано у ретроспективному аналізі за участю 811 хворих з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST, у яких рівні КФК та тропоніну I досягали максимуму між 6-ю годиною ранку і полуднем [76]. На сьогоднішній день порятунок міокарда у вигляді обмеження інфарктної зони як відповідь на реперфузію при ЧКВ може бути проаналізовано за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). У дослідженні за участю 208 осіб з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST було показано, що розмір врятованого міокарда, визначеного за допомогою МРТ, тісно асоціюється з віддаленим прогнозом. Так, пацієнти з індексом врятованого міокарда, вищим за медіану, мали меншу кількість несприятливих серцево-судинних подій (7 проти 26) та смертей (2 проти 12) через 18,5 місяця спостереження порівняно з тими, у кого індекс врятованого міокарда був меншим за медіану [77]. Проте реперфузія міокарда може викликати пошкодження за участю кількох механізмів, серед яких інтерстиційна геморагія. Останню можна виявити за допомогою МРТ, і її спостерігали у 25 % хворих з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST, яким було проведене успішне ЧКВ [78]. Наявність інтерстиційної геморагії була незалежним предиктором несприятливого ремоделювання, що виявлялося збільшенням кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка (ЛШ) через 3 місяці. Важливість інтерстиційної геморагії як предиктора ремоделювання ЛШ було продемонстровано у вигляді збільшення площі під характеристичною кривою з 0,699 до 0,826, коли цей предиктор додали до фракції викиду ЛШ та розміру інфарктної зони у прогностичній моделі. Ще один предиктор ремоделювання – обструкція мікросудин після первинного ЧКВ, яка в іншому дослідженні з проведенням МРТ достовірно корелювала з реперфузійною геморагією ($r = 0,87$, $p < 0,001$) [79].

На сьогоднішній день стратегії захисту від реперфузійних пошкоджень залишаються об'єктом активного вивчення, про що зазначено в останньому огляді [80]. У дослідженні, присвяченому вивченню впливу еритропоєтину на зменшення інфарктної зони [81], не вдалося досягнути бажаних результатів, оскільки у пацієнтів, рандомізованих у групу застосування еритропоєтину (50 000 МО) до проведення первинного

ЧКВ, спостерігали збільшення частоти мікро-васкулярної обструкції та дилатації ЛШ без зменшення інфарктної зони порівняно з групою плацебо. В іншому дослідженні за допомогою плетизмографії на передпліччі вивчали ефекти антагоніста брадикінінових рецепторів B2, базуючись на гіпотезі, що брадикінін – це медіатор реперфузійного пошкодження [82]. Дослідники виявили, що віддалене ішемічне прекодиціювання нівелювало порушення ендотеліозалежної вазомоторної функції, викликаной плетизмографією, проте блокада брадикінінових рецепторів була неефективною. Однак зазначені результати щодо можливості кондиціонувальних стимулів забезпечувати адекватний захист від реперфузійних пошкоджень не були новими, оскільки відтворювалися у раніше проведених клінічних дослідженнях. Порівняльне дослідження первинних ЧКВ, у якому вивчали ефект посткодиціювання за допомогою переривчастої («стакато») реперфузії, показало, що вказаний протокол асоціювався з кращим збереженням мікросудинної функції та розмірів ЛШ через 12 місяців [83]. Переривчаста реперфузія була також частково ефективною в іншому дослідженні із застосуванням первинних ЧКВ, в яких пацієнти були рандомізовані на групи «стакато»-реперфузії та контролю. Не спостерігали змін розміру інфарктної зони, окрім хворих з високим ризиком з великою площею ураження, в яких вдалося її достовірно знизити за допомогою посткодиціювання [84].

Загальновідома користь внутрішньоаортальної балонної контрапульсації (ВАБКП) у разі кардіогенного шоку як ускладнення ІМ. У нещодавно проведеному рандомізованому дослідженні за участю 337 гемодинамічно стабільних пацієнтів з ІМ передньої локалізації вивчали роль ВАБКП у зменшенні інфарктної зони [85]. Не було виявлено статистично значущої різниці у групах порівняння щодо розмірів інфарктної зони, визначеної за допомогою МРТ, через 3–5 днів спостереження. Втім, у хворих групи ВАБКП спостерігали тенденцію до більшої частоти судинних ускладнень. Автори дослідження зробили висновок про відсутність клінічної користі від ВАБКП у зазначеної категорії пацієнтів.

Контраст-індуковане пошкодження нирок

На цей час тривають дискусії щодо можливості більш нових контрастних агентів, наприклад ізоосмолярних, викликати контраст-індуковане

пошкодження нирок [85]. Ризик виникнення контраст-індукованого пошкодження нирок особливо високий у хворих з ГКС, що, згідно з даними останніх досліджень, достовірно впливає на клінічні наслідки, зокрема на тривалість госпіталізації та смертність [87, 88]. За ГКС ренопротективні заходи досить обмежені в часі, тому прегідратація упродовж терміну до 12 годин клінічно недоцільна. Потребу зміни практичних підходів було підкреслено в роботі J. Wi та співавторів [87], які зробили висновок щодо необхідності визначення функціонального стану нирок при госпіталізації пацієнта та після проведення первинного ЧКВ для стратифікації ризику. Водночас як ренопротектор слід розглядати бікарбонат, оскільки він більш ефективний порівняно з фізіологічним розчином при короткочасних інфузіях чи болюсному введенні [89]. В окремих групах, наприклад, серед хворих, які потребують ургентного хірургічного втручання з приводу інфекційного ендокардиту, передопераційна коронароангіографія зазвичай не підвищує ризик гострого пошкодження нирок [90], проте загалом необхідно використовувати якомога менше контрасту при виконанні первинного ЧКВ. У будь-якому разі, проблема виконання прегідратації у вигляді короткочасних інфузій чи болюсного введення з метою ренопротекції потребує подальших рандомізованих досліджень.

Стеноз сонних артерій – чи є стентування все ще актуальним?

Модифікація стилю життя та вторинна медикаментозна профілактика не завжди ефективні щодо впливу на прогресування атеросклерозу сонних артерій. У нещодавно проведеному дослідженні з використанням римонабанту було показано, що зниження маси тіла на 5 % за 30 місяців не впливало на прогресування каротидного атеросклерозу порівняно з групою плацебо [91]. Тому багато пацієнтів потребують інтервенційних заходів для корекції атеросклеротичних уражень сонних артерій, при цьому дискусійним залишається вибір типу втручання – хірургічного чи підшкірного [92]. Так, у великому рандомізованому дослідженні за участю 2502 хворих із симптомним чи безсимптомним атеросклерозом сонних артерій не було виявлено різниці щодо досягнення комбінованої кінцевої точки (періопераційний інсульт, ІМ, смерть, будь-який іпсилатеральний інсульт упродовж 4 років) та щодо ефективності лікування залежно від наявності клінічної симптоматики [93]. Незважаючи на це, останній метааналіз

результатів 11 рандомізованих досліджень, в яких порівнювали каротидну ендартеректомію (КЕА) та стентування сонних артерій (ССА), показав, що ризик періопераційних смерті або інсульту був нижчим у групі КЕА (відношення шансів 0,67; 95 % ДІ 0,47–0,95), головним чином, за рахунок зменшення ризику транзиторних ішемічних атак, тоді як ризик смерті та інсультів, що призводять до інвалідизації, не відрізнявся у групах порівняння. Ризик виникнення періопераційного ІМ та пошкодження черепно-мозкових нервів був достовірно вищим у групі КЕА [94]. Чинні рекомендації NICE позиціонують ССА як інструмент лікування пацієнтів із симптомним стенозом сонних артерій, проте наголошують на необхідності врахування ризику інсульту та інших ускладнень перед цією процедурою. При цьому відбір хворих має бути мультидисциплінарним [95]. Тактика ведення безсимптомного стенозу сонних артерій менш чітко окреслена. Відомо, що пацієнти зі стенозом сонних артерій, яким проводять хірургічне лікування з приводу ІХС, належать до групи високого періопераційного ризику розвитку інсульту, тому їм, імовірно, слід виконувати корекцію атеросклеротичних уражень сонних артерій навіть за відсутності клінічної симптоматики. Американська настанова рекомендує КЕА при стенозі $\geq 80\%$ до проведення АКШ або комбіновану з ним. ССА до застосування АКШ – альтернативний ефективний варіант для хворих, у яких КЕА асоційована з високим ризиком ускладнень [96].

Підходи до визначення ступеня ризику у вказаній категорії пацієнтів детально вивчають. Так, у нещодавно проведеному дослідженні з використанням ультрасонографії вінцевих артерій було показано, що загальна площа атеросклеротичних бляшок (ВР 1,29; 95 % ДІ 1,08–1,55), їхня кількість (ВР 1,14; 95 % ДІ 1,02–1,27) та кількість сегментів, уражених бляшками (ВР 1,45; 95 % ДІ 1,09–1,93), асоціювалися з 5-річним ризиком цереброваскулярних подій [97].

Транскатетерна імплантація аортального клапана

Транскатетерна імплантація аортального клапана (ТІАК) у хворих з високим ризиком старших вікових груп виявилася високоефективною у багатьох центрах. Результати дворічного спостереження у дослідженні PARTNER підтвердили, що ця процедура становить альтернативу хірургічному втручанню у пацієнтів з високим ризиком [98]. Корекція площі клапанів, а також рівні смертності та інсультів були зіставними при виконанні ТІАК або хірургічного втручання. Проте параклапан-

на регургітація при ТІАК траплялася частіше й асоціювалася з гіршими клінічними наслідками. Крім того, дані німецького реєстру продемонстрували високу внутрішньогоспітальну смертність, навіть після корекції за потенційними додатковими факторами (відношення шансів 2,50; 95 % ДІ 1,37–4,55) [99]. Інша технічна складність – потенційна можливість пошкодження міокарда при проведенні ТІАК, що було підтверджено підвищенням рівня КФК-МВ у 77 % зі 101 хворого за відсутності інших ускладнень процедури [100]. Медіана максимального рівня КФК-МВ була вищою при транспікальному доступі порівняно з трансфеморальним (22,6 проти 9,9 мкл) і не залежала від наявності ІХС. Також спостерігали зростання рівня кардіального тропоніну Т, що було предиктором серцево-судинної смерті упродовж 9 місяців. Стає зрозумілим, що ТІАК, подібно до хірургічного втручання, часто асоціюється з нетяжким пошкодженням міокарда. За іншими позиціями ТІАК безпечна і має низку переваг, зокрема щодо поліпшення якості життя, що було виявлено у дослідженні PARTNER [101]. Менші дослідження підтвердили ці результати, продемонструвавши збільшення дистанції у тесті з шестихвилинною ходьбою, поліпшення показника якості життя та суттєве зниження рівня серцевого натрійуретичного пептиду [102]. Беручи до уваги аналіз «вартість – ефективність» ТІАК у США та Великобританії, цілком можливе розширення показань до її проведення [103, 104]. Справді, клінічні наслідки у разі застосування ТІАК «офф-лейбл» зіставні при виконанні цієї процедури за основними показаннями («он-лейбл») [105]. Парадоксально, що впровадження ТІАК, імовірно, призвело до значного зростання кількості скерувань пацієнтів на хірургічну заміну аортального клапана [106]. Так, у дослідженні S.W. Grant та співавторів спостерігали зростання хірургічної активності щодо заміни аортального клапана на 37 % упродовж двох років після початку застосування ТІАК [107].

Черезшкірна корекція мітрального клапана

Доказова база розвитку і застосування систем черезшкірної корекції мітрального клапана більш суперечлива, ніж у ТІАК. Так, дослідники NICE винесли стриманий вердикт у 2010 р. стосовно пристрою MitraClip у вигляді рекомендації щодо його клінічно та науково обґрунтованого використання у хворих, в яких може бути проведена хірургічна корекція стулок мітрального клапана [108]. Це базувалося на результа-

тах обсерваційного дослідження EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) за участю 107 пацієнтів з помірною або вираженою мітральною регургітацією, в якому успішну імплантацію пристрою MitraClip було здійснено у 74 % випадків. Серед них 66 % не досягнули кінцевих точок у вигляді смерті, хірургічного втручання на мітральному клапані та вираженої мітральної регургітації ($\geq 3+$) [109]. Після того групою дослідників EVEREST було виконано наступне обсерваційне дослідження за участю 78 осіб старшого віку з високим ризиком традиційного хірургічного втручання, яке показало, що застосування пристрою MitraClip зменшувало ступінь мітральної регургітації та покращувало клінічну симптоматику в більшості випадків, що асоціювалося з вираженим зворотним ремоделюванням ЛШ упродовж 12 місяців [110]. Переваги пристрою MitraClip, ймовірно, тісно пов'язані зі зменшенням ступеня мітральної регургітації, при цьому середньовіддалені клінічні наслідки достовірно асоційовані з ранньою гемодинамічною відповіддю [111].

Алкогольна септальна абляція при гіпертрофічній кардіоміопатії

Результати трьох останніх досліджень щодо віддалених наслідків застосування алкогольної абляції при симптомній гіпертрофічній кардіоміопатії (ГКМП) виявилися обнадійливими. Серед 874 пацієнтів із симптомами III і IV класів, які брали участь в американському дослідженні, шестеро (0,7 %) померло при проведенні процедури; рівні виживання через 1, 5 та 9 років становили відповідно 97; 86 і 74 % [112]. Зменшення симптомів – перехід у I і II класи – спостерігали в усіх, окрім 5 % осіб, хоча 13 % потребували повторної абляції і 3 % – хірургічної мієктомії. У канадському дослідженні за участю 649 хворих на ГКМП у 38 % випадків застосовували консервативну тактику, а в 62 % – інвазивну (21 % – алкогольну септальну абляцію, 71 % – хірургічну мієктомію, 8 % – двокамерну стимуляцію) [113]. У мультиваріантному аналізі інвазивна тактика незалежно асоціювалася з кращим загальним виживанням (ВР 0,6; 95 % ДІ 0,40–0,97; $p = 0,04$), але не з виживанням при ГКМП. Серед пацієнтів, в яких застосовували інвазивну тактику, показники виживання у підгрупі двокамерної стимуляції були гіршими порівняно з підгрупами септальної абляції або мієктомії. Це поставило під сумнів заклик до перегляду пейсмейкерної терапії в останньому іспанському

дослідженні, в якому повідомили про сприятливі віддалені результати у групі з 50 хворих [114]. Нарешті, у скандинавському дослідженні продемонстрували значне зниження градієнта у виносному тракті ЛШ у результаті проведення 313 абляцій у 279 пацієнтів з ГКМП, серед яких 94 % мали симптоми III/IV класу [115]. Лише 21 % осіб мали симптоми II/IV класу з незначними подальшими змінами. Визначені рівні виживання через 1, 5 та 10 років становили 97; 87 та 67 % відповідно, і були зіставними з такими після корекції за віком і статтю. Таким чином,

зазначені вище дослідження вивчали віддалені наслідки алкогольної септальної абляції при ГКМП. Вказана процедура є обґрунтованою альтернативою хірургічній корекції клінічно маніфестованої ГКМП, резистентної до медикаментозної терапії.

Конфлікт інтересів: немає.

Джерело та експертне рецензування: не скеровували; рецензування внутрішніми експертами.

Переклад к. мед. н. К.О. Михалева

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу Heart: <http://heart.bmj.com/>

P. Meier, A. Timmis

Almanac 2012: interventional cardiology

The field of interventional cardiology continues to progress quickly. The efficacy of percutaneous interventions with newer generation drug-eluting stents has advanced a lot over the last decade. This improvement in stent performance has broadened the level of indication towards more complex interventions such as left main and multi-vessel PCI. Major improvements continue in the field of medical co-therapy such as antiplatelet therapies (bivalirudin, prasugrel, ticagrelor) and this will further improve outcomes of PCI. The same is true for intravascular imaging such as ultrasound IVUS and optical coherence tomography OCT. However, interventional cardiology has become a rather broad field, also including alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, etc. At the moment, the fastest growing area is the structural interventions, especially for aortic valve stenosis (transcatheter aortic valve implantation TAVI) and for mitral regurgitation (mitral clipping). This review covers recent advances in all these different fields of interventional cardiology.

Key words: ischemic artery disease, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass surgery, antithrombotic therapy.