

# ЯКИЙ ПІДХІД МАЄ ПЕРЕВАГИ ПРИ ЛІКУВАННІ ІХС — МЕХАНІЧНИЙ ЧИ МЕТАБОЛІЧНИЙ? Результати дослідження AVERT (Аторвастатин на противагу реваскуляризації) Скорочений виклад

D. Waters. European Heart Journal 2000; Vol. 21(13): 1029-31

Засоби, які кардіологи застосовують у своїй клінічній практиці, впливають на підсвідомому рівні на те, як і що вони думають про серцеві захворювання. Відтоді як Mason Sones уперше виконав селективну коронарну ангіографію в 1957 році, ця методика стала основою не лише для діагностичного, а й терапевтичного підходів до ішемічної хвороби серця (ІХС), вона також вплинула на наше сприйняття і розуміння цього стану. Кардіолог дивиться на коронарну ангіограму і бачить локальне звуження. Він обчислює важкість цього звуження як відсоток стенозу діаметра і рахує кількість коронарних судин, які мають ступінь звуження > 50%. Відповідно, він сприймає пацієнтів як тих, хто має одно-, дво- і трисудинне ураження. І робить висновок, що якщо вдасться за допомогою аортокоронарного шунтування або балонної ангіопластики усунути ступінь локальних стенозів, пацієнт матиме позитивний ефект від лікування.

## Механічний підхід

Позитивні ефекти цього механічного підходу до лікування ІХС чітко задокументовано. Реваскуляризація надійно усуває стенокардію і поліпшує толерантність пацієнтів до фізичного навантаження, яка була обмежена симптомами ішемії міокарда. Аортокоронарне шунтування подовжує життя у деяких підгрупах пацієнтів з важкою ІХС. Первинна балонна ангіопластика, виконана досвідченим спеціалістом, зумовлює ліпші показники виживання, ніж тромболізис при лікуванні гострого інфаркту міокарда (ІМ).

Але реваскуляризація має суттєві обмеження. Не було доведено, щоб коронарна ангіопластика подовжувала життя в будь-якій підгрупі пацієнтів, за винятком варіанта первинної ангіопластики в пацієнтів з гострим ІМ. Хоч кардіологи кажуть багатьом пацієнтам, що ангіопластика чи аортокоронарне шунтування знижують ризик ІМ, наукові докази заперечують це твердження. Ураження коронарних артерій після реваскуляризації продовжує прогресувати, і симптоми через деякий час, імовірно, відновляться. Наша віра в механічне лікування ІХС підсилюється нашим сприйняттям цього захворювання, яке є наслідком тих коронарограм, які ми бачимо щодня. Ангіограми збивають нас з пантелику, представляючи ІХС як локальний процес. Однак дані патологоанатомічних досліджень засвідчують, що важкий атеросклероз уражує все коронарне дерево в тих пацієнтів, які померли внаслідок ІХС. Ангіограми не здатні виявити дифузну природу цього процесу. Внутрішньокоронарне ультразвукове дослідження коронарних артерій підтверджує сказане, і нині ангіограму й ультразвукове дослідження артерій ми можемо виконати в той сам час. Завдяки оцінці 884-х ангіографічно нормальних коронарних сегментів у пацієнтів з ІХС за допомогою внутрішньокоронарного ультразвуку з'ясовано, що лише 60 (6,8%) з цих сегментів були без ознак атеросклеротичного ураження. Більшість атеросклеротичних бляшок, які розриваються чи виразкуються, спричинюючи гостру коронарну подію, є меншими ніж 50% стенозу діаметра при коронарній ангіографії, і тому вони не є мішенню для процедур реваскуляризації. Це може пояс-

нити, чому процедури реваскуляризації, націлені лише на звуження, більші за 50% стенозу діаметра, не можуть запобігти виникненню ІМ.

### Метаболічний підхід

Тоді як механічний підхід до лікування ІХС панує в кардіології вже протягом кількох десятиліть, метаболічний підхід є відносно новим. Ще не так давно (у 1992 році) деякі кардіологи могли стверджувати, що зниження рівня холестерину в крові не знижує смертність і не запобігає ІХС, і до них прислухались. Проте в 1994 році дослідження 4S виявило, що зниження холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) протягом п'яти років за допомогою симвастатину суттєво знизило загальну смертність у 4444-х пацієнтів з ІХС і гіперхолестеринемією. Це вплинуло і на інші кінцеві серцевосудинні точки, зменшивши їх приблизно на третину, у тому числі й гострий ІМ.

Незабаром довели, що висновки цього дослідження можна перенести і на інші популяції пацієнтів. У дослідженні CARE правастатин, знизивши рівень холестерину ЛПНГ на 28%, знизив ризик смерті і нефатального ІМ на 24%. У дослідженні CARE залучали пацієнтів після ІМ з середніми рівнями холестерину, а саме загальним холестерином менше 6,2 ммоль/л і середнім рівнем холестерину ЛПНГ 3,6 ммоль/л. Ці результати було підтверджено в дослідженні LIPID. Дослідження первинної профілактики ІХС WOSCOPS засвідчило, що правастатин знизив ризик смерті і нефатального ІМ у чоловіків середнього віку з гіперхолестеринемією на 31%, а смертність від усіх причин на 22%. Дослідження AFCATS/ TexCAPS отримало подібні дані на матеріалі 6605-ти чоловіків і жінок без ІХС і з середніми рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНГ і нижчим за середні значення холестеринів ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ). У цьому дослідженні ловастатин знизив холестерин ЛПНГ на 25% і, як наслідок, комбіновану кінцеву точку фатального і нефатального ІМ, нестабільної стенокардії і раптової серцевої смерті на 37%.

Таким чином, метаболічний підхід, знижуючи холестерин ЛПНГ, знижує ризик ІМ й інших коронарних подій, у тому числі серцевої смерті. Видається, що ступінь позитивного ефекту приблизно пропорційний ступеню зниження холестерину ЛПНГ. Суть метаболічного підходу полягає в тому, що він стабілізує коронарний атеросклероз, запобігаючи розриву й ерозії бляшок і, таким чином, коронарним подіям. Метаболічний підхід діє не лише на великі атеросклеротичні бляшки, які є мішенями для реваскуляризації, а також на помірні ураження і на ангіографічно нормальні сегменти коронарного дерева, а також на інші артерії організму.

Доведено, що зниження холестерину поліпшує об'єктивні маркери ішемії міокарда, такі як індуковані дипіридамолом порушення перфузії й епізоди депресії сегмента ST під час холтерівського моніторингу ЕКГ. Такі поліпшення виникають через 3–6 місяців лікування і, ймовірно, пов'язані з ліпшою ендотеліальною функцією при нижчих рівнях холестерину. Звичайно, реваскуляризація полегшує симптоми ішемії міокарда швидше і надійніше.

Кардіологи досить повільно запроваджують методи зниження холестерину у схеми лікування своїх пацієнтів, незважаючи на серйозні клінічні дослідження користі такого лікування і наявність докладних гайдлансів щодо лікування таких хворих. Більшість пацієнтів у західних країнах отримують механічне лікування ІХС, коли це потрібно, проте більшість не отримують метаболічної терапії, коли це потрібно.

### Дослідження AVERT

Метою дослідження AVERT було порівняти клінічні наслідки агресивного зниження холестерину за допомогою аторвастатину на протипагу коронарній ангіо-

пластиці у пацієнтів, які мали одно- і двосудинне ураження коронарних артерій (стеноз діаметра >50%) і рівень холестерину принаймні 3,0 ммоль/л. Пацієнти для включення в це дослідження повинні були мати стенокардію з важкістю не більше II ФК. Загалом у дослідження залучили 341-го пацієнта у 37-ми центрах Європи і Північної Америки. Первинною кінцевою точкою була сукупність серцевої смерті, реанімації внаслідок зупинки серця, ІМ, АКШ, коронарної ангіопластики і погіршення перебігу стенокардії з об'єктивними даними для госпіталізації.

Середній вік пацієнтів був 58 років, 56% мали одно- і 44% — двосудинне ураження. Пацієнти, яких рандомізували у групу аторвастатину, почали отримувати препарат у дозі 80 мг на день без титрування дози, їм не робили ангіопластики. Пацієнтам, рандомізованим у групу ангіопластики, виконали процедуру, а рівень ліпідів коригував їх сімейний лікар на свій розсуд. За час дослідження рівень холестерину ЛПНГ знизився з 3,8 ммоль/л до 3,1 ммоль/л у групі ангіопластики і з 3,7 ммоль/л до 2,0 ммоль/л у групі аторвастатину (зниження відповідно на 18% і 46%).

На кінець дослідження 54% пацієнтів з групи ангіопластики і 41% пацієнтів з групи аторвастатину відзначили поліпшення принаймні на один функціональний клас. **Сукупна кінцева точка виникла у 21% пацієнтів з групи ангіопластики і в 13% пацієнтів з групи аторвастатину ( $P = 0,048$ ).** Погіршення перебігу стенокардії з об'єктивними даними для госпіталізації було найчастішою кінцевою точкою, яка виникла у 25-ти пацієнтів з групи ангіопластики і в 11-ти пацієнтів з групи аторвастатину.

Відмінності в клінічних наслідках між двома групами не були первинно пов'язані з рестенозом у місці виконаної процедури, оскільки у групі ангіопластики клінічно явний рестеноз виник лише в 10,2% пацієнтів. У групі аторвастатину частота клінічних подій була нижчою у тих пацієнтів, які досягли нижчого рівня холестерину ЛПНГ.

### **Клінічні висновки з дослідження AVERT**

У світі щороку приблизно одному мільйону пацієнтів з ІХС виконують балонну ангіопластику. Приблизно 20% цих пацієнтів є подібними до тих, кого включили в дослідження AVERT. Якщо би при лікуванні цих пацієнтів застосувати метаболічний підхід на протипагу механічному, то це дало би змогу зекономити величезні кошти (вартість 200 000 ангіопластик мінус вартість препарату). Крім того, абсолютна різниця у 8% в частоті виникнення коронарних подій, що засвідчило дослідження AVERT, могла б транслюватись у запобігання 16 000 таким подіям протягом наступних 18 місяців.

Окремий пацієнт, який має ті самі критерії захворювання, що й підгрупа дослідження AVERT, має вибір. Він (вона) може лягти в стаціонар для виконання балонної ангіопластики, яка в 1—2% випадків ускладнюється інфарктом міокарда або виникає необхідність ургентного виконання аортокоронарного шунтування; крім того, є 20—30-відсотковий ризик того, що цю процедуру треба буде повторити через 6 місяців через виникнення рестенозу. Альтернативно, агресивна холестерин-знижуюча терапія спричинить 8% зменшення абсолютного ризику коронарної події протягом наступних 18 місяців, причому можливість виконання ре-васкуляризації залишають на випадок погіршення симптомів. Якщо це пояснити пацієнтам, то більшість з них оберуть метаболічний підхід.

**Роль коронарної ангіопластики ще треба з'ясувати при лікуванні стабільних пацієнтів з ІХС, симптоми яких вдається контролювати медикаментозною терапією. Проте докази на підтримку агресивної холестерин-знижуючої терапії не-заперечні. Тому підхід кардіологів повинен бути трохи більше "метаболічним" і трохи менше "механічним".**

Підготував *Володимир Павлюк*