

Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии

Голухова Е. З., Петросян К. В., Абросимов А. В., Булаева Н. И., Гончарова Е. С., Бердибеков Б. Ш.

Цель. Настоящее исследование направлено на проведение систематического обзора и метаанализа для сравнения клинических исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с использованием традиционной коронарной ангиографии (КАГ) или ЧКВ под контролем с фракционного резерва кровотока (ФРК). Кроме того, сравнивались результаты ЧКВ под контролем ФРК и ЧКВ под контролем моментального резерва кровотока (МРК).

Материал и методы. Был проведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar исследований, в которых сравнивались клинические исходы у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ под контролем КАГ или ЧКВ под контролем с ФРК/МРК. Результаты анализа дихотомических данных были представлены в виде отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Значения скорректированного отношения рисков (ОР) из исследований с аналогичными критериями оценки были объединены для метаанализа.

Результаты. Для этого систематического обзора и метаанализа было отобрано 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ) из 184 публикаций. Всего в анализ из РКИ были включены 2193 пациента (средний возраст 64,2 года, средний срок наблюдения 28,0 мес.). Анализ РКИ показал, что ЧКВ под контролем ангиографии и ЧКВ под контролем ФРК не имеют существенной разницы в частоте серьезных неблагоприятных сердечных событий (МАСЕ) (ОШ: 0,78; 95% ДИ: 0,61-1,00; $p=0,05$; $I^2=0\%$), смерти от всех причин (ОШ: 0,86; 95% ДИ: 0,51-1,44; $p=0,57$; $I^2=0\%$) или незапланированной реваскуляризации (ОШ: 0,69; 95% ДИ: 0,46-1,04; $p=0,08$; $I^2=0\%$). Однако ЧКВ под контролем ФРК было ассоциировано со снижением риска последующего инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с ЧКВ под контролем ангиографии (ОШ: 0,70; 95% ДИ: 0,50-0,99; $p=0,04$; $I^2=0\%$). В дополнение к результатам предыдущих РКИ мы провели метаанализ 3 наблюдательных исследований. В общей сложности группа ЧКВ под контролем КАГ включала 165012 пациентов, а группа под контролем ФРК включала 11450 пациентов. Метаанализ показал, ЧКВ под контролем ФРК была ассоциирована со снижением риска смертности от всех причин (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,63-0,87; $p=0,0003$) и ИМ (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,61-0,94; $p=0,01$). Кроме того, не было обнаружено существенной разницы между ЧКВ под контролем МРК и ФРК в отношении частоты развития МАСЕ (ОШ: 0,97; 95% ДИ: 0,76-1,23; $p=0,81$), смерти от всех причин (ОШ: 0,66; 95% ДИ: 0,40-1,10; $p=0,11$), ИМ (ОШ: 0,83; 95% ДИ: 0,56-1,24; $p=0,37$) или незапланированной повторной реваскуляризации миокарда (ОШ: 1,16; 95% ДИ: 0,85-1,58; $p=0,34$).

Заключение. ЧКВ под контролем ФРК ассоциировано со снижением риска смерти от всех причин и последующего ИМ по сравнению с ЧКВ под контролем только КАГ. В то же время стратегия ЧКВ под контролем МРК не уступает стратегии реваскуляризации под контролем ФРК в отношении частоты серьезных неблагоприятных сердечных событий.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, коронарная ангиография, фракционный резерв кровотока, моментальный резерв кровотока.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Петросян К. В. — д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов (РХИиЛСС), ORCID: 0000-0002-3370-0295, Абросимов А. В. — к.м.н., н.с., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-5907-9508, Булаева Н. И. — к.б.н., с.н.с., руководитель отдела координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности и проведения тематических мероприятий, зав. лабораторией аритмогенеза, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-5091-0518, Гончарова Е. С. — м.н.с., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-0038-5193, Бердибеков Б. Ш.* — м.н.с. отдела координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности и проведения тематических мероприятий, врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
b.berdibekov@yahoo.com

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, МРК — моментальный резерв кровотока, ОКСбнСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МАСЕ — major adverse cardiac events.

Рукопись получена 31.12.2022

Рецензия получена 06.02.2023

Принята к публикации 14.02.2023



Для цитирования: Голухова Е. З., Петросян К. В., Абросимов А. В., Булаева Н. И., Гончарова Е. С., Бердибеков Б. Ш. Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5325. doi:10.15829/1560-4071-2023-5325. EDN HUTOUV

Impact of assessment of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio on clinical outcomes of percutaneous coronary intervention: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis

Golukhova E. Z., Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Bulaeva N. I., Goncharova E. S., Berdibekov B. Sh.

Aim. To conduct a systematic review and meta-analysis to compare clinical outcomes in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) using conventional coronary angiography (CAG) or fractional flow reserve (FFR)-guided PCI. In addition, FFR-guided PCI and PCI guided with instantaneous wave-free ratio (iFR) were compared.

Material and methods. PubMed, Google Scholar databases were searched for studies comparing clinical outcomes in patients with CAD undergoing CAG-guided or FFR/iFR-guided PCI. Dichotomous data analysis was presented as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). Adjusted hazard ratio (HR) values from studies with similar evaluation criteria were pooled for meta-analysis.

Results. Six randomized controlled trials (RCTs) from 184 publications were selected for this systematic review and meta-analysis. A total of 2193 patients (mean age, 64,2 years, mean follow-up, 28,0 months) were included. Analysis of RCTs showed that CAG-guided and FFR-guided PCI did not have a significant difference in the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) (OR: 0,78; 95% CI: 0,61-1,00; $p=0,05$; $I^2=0\%$), all-cause death (OR: 0,86; 95% CI: 0,51-1,44; $p=0,57$; $I^2=0\%$) or emergency revascularization (OR: 0,69; 95% CI: 0,46-1,04; $p=0,08$; $I^2=0\%$). However, FFR-guided PCI was associated with a reduced risk of subsequent MI compared with CAG-guided PCI (OR: 0,70; 95% CI: 0,50-0,99; $p=0,04$; $I^2=0\%$). In addition to the results of previous RCTs, we conducted a meta-analysis of 3 observational studies. In total, the CAG-guided and FFR-guided PCI groups included 165012 and 11450 patients, respectively. A meta-analysis showed that FFR-guided PCI was associated with a reduced risk of all-cause mortality (HR: 0,74; 95% CI: 0,63-0,87; $P=0,0003$) and MI (HR: 0,75; 95% CI: 0,61-0,94; $p=0,01$). In addition, there was no significant difference between iFR- and FFR-guided PCI in terms of MACE (OR: 0,97; 95% CI: 0,76-1,23; $p=0,81$), all-cause mortality (OR: 0,66; 95% CI: 0,40-1,10; $p=0,11$), MI (OR: 0,83; 95% CI: 0,56-1,24; $p=0,37$) or emergency repeated revascularization (OR: 1,16; 95% CI: 0,85-1,58; $p=0,34$).

Conclusion. FFR-guided PCI is associated with a reduced risk of all-cause mortality and subsequent MI compared with CAG-guided PCI. At the same time, the iFR-guided PCI is not inferior to the FFR-guided method in terms of MACE rate.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary angiography, fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio.

Relationships and Activities: none.

A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Petrosyan K. V. ORCID: 0000-0002-3370-0295, Abrosimov A. V. ORCID: 0000-0001-5907-9508, Bulaeva N. I. ORCID: 0000-0002-5091-0518, Goncharova E. S. ORCID: 0000-0003-0038-5193, Berdibekov B. Sh.* ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Corresponding author:
b.berdibekov@yahoo.com

Received: 31.12.2022 **Revision Received:** 06.02.2023 **Accepted:** 14.02.2023

For citation: Golukhova E. Z., Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Bulaeva N. I., Goncharova E. S., Berdibekov B. Sh. Impact of assessment of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio on clinical outcomes of percutaneous coronary intervention: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5325. doi:10.15829/1560-4071-2023-5325. EDN HUTOUV

Ключевые моменты

- Фракционный резерв кровотока (ФРК)-ориентированный подход к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) по сравнению с ЧКВ под контролем исключительно ангиографии ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин и инфаркта миокарда.
- Стратегия ЧКВ под контролем моментального резерва кровотока не уступает стратегии реваскуляризации под контролем ФРК в отношении частоты развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Фракционный резерв кровотока (ФРК) в настоящее время является золотым стандартом определения функциональной значимости сужения при наличии пограничных стенозов в коронарных артериях (КА) [1]. На данный момент значение ФРК $\leq 0,8$ определено как пороговый показатель гемодинамической значимости сужения и отражено в существующих рекомендациях по реваскуляризации миокарда [2, 3]. Однако, как показано в исследова-

Key messages

- Fractional flow reserve (FFR)-guided percutaneous coronary intervention (PCI) versus angiography-guided PCI is associated with a reduced risk of all-cause mortality and myocardial infarction.
- PCI guided with instantaneous wave-free ratio is not inferior to FFR-guided method in terms of the rate of major adverse cardiovascular events.

ниях, имеется частое несоответствие между ангиографической и гемодинамической степенью тяжести коронарных стенозов. Так, по данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) FAME, только 35% стенозов, оцененных визуально как 50-70%, оказались гемодинамически значимыми [4]. В подгруппе визуальной оценки сужения в диапазоне 71-90% ~20% стенозов оказались незначимыми. Только в случае визуальной оценки стеноза как $>90\%$ по диаметру достигалось достаточное соответствие данным его гемодинамической оценки (~96% совпадений). Согласно результатам данного исследования

реваскуляризация миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) под контролем оценки ФРК в дополнение к ангиографии по сравнению с визуальной оценкой сужения КА статистически значимо снижала частоту комбинированной конечной точки, включавшую смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и повторную реваскуляризацию в течение 1 года наблюдения. Однако в отношении отдельных компонентов первичной конечной точки в виде смертности, нефатального ИМ и повторной реваскуляризации миокарда статистически значимых различий обнаружено не было [4]. Кроме того, в большинстве последующих небольших РКИ и нескольких обсервационных исследованиях стратегия ЧКВ под контролем оценки ФРК в дополнение к ангиографии не продемонстрировала преимуществ в отношении прогноза по сравнению с визуальной оценкой сужения КА по данным коронарной ангиографии (КАГ). Отметим, что большинство данных исследований были одноцентровыми с небольшими размерами выборки и небольшим количеством событий.

Моментальный резерв кровотока (мРК) — недавно разработанный метод определения функциональной значимости сужения, который не требует введения агентов, вызывающих гиперемиию, в частности аденозина, а также имеет ряд преимуществ по сравнению с ФРК [1]. Хотя существуют некоторые различия между ФРК и мРК в результатах определения функциональной значимости сужения, на данный момент согласно результатам двух многоцентровых РКИ iFR-SWEDEHEART и DEFINE-FLAIR [5, 6], статистически значимой разницы в отношении основных конечных точек в зависимости от метода определения функциональной значимости сужения КА обнаружено не было.

В свете вышеуказанных данных нами был проведен систематический обзор и метаанализ исследований, в которых проводилась реваскуляризация миокарда методом ЧКВ под контролем показателя ФРК в дополнение к ангиографии по сравнению с визуальной оценкой сужения КА исключительно по данным КАГ, а также сравнение двух методов физиологической оценки гемодинамической значимости сужений (ФРК и мРК).

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [7] в базе данных PubMed (Medline), Google Scholar. Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 15 октября 2022г. Для поиска данных в базах данных PubMed (Medline) мы использовали следующие ключевые слова: ((percutaneous

coronary intervention) OR (PCI) OR (coronary revascularization)) AND ((coronary angiography)) AND ((ffr) OR (fractional flow reserve)) AND ((ifr) OR (instantaneous free-wave ratio) OR (wave-free ratio)). Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: percutaneous coronary intervention, PCI, coronary angiography, ffr, fractional flow reserve, ifr, instantaneous free-wave ratio, wave-free ratio. Для отбора подходящих исследований для включения в этот систематический обзор и метаанализ, двое авторов независимо друг от друга изучили абстракты и полнотекстовые отчеты на соответствие критериям включения.

Критерии включения/исключения. Критериями включения первичных исследований в систематический обзор с последующим метаанализом были: исследования с доступом к полным текстам; все участники были взрослыми (18 лет и старше); исследования с адекватно представленными исходными данными, в частности о частоте развития конечных точек. В систематический обзор включены как РКИ, так и обсервационные исследования, в т.ч. регистры, в которых проводилось сравнение стратегии реваскуляризации миокарда методом ЧКВ по данным ФРК/мРК со стратегией реваскуляризации миокарда основанной на данных КАГ. Нижним порогом длительности периода наблюдения за пациентами был установлен срок 12 мес. (средний период). Статьи на других языках кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из метаанализа.

Оценка методологического качества. Оценка систематической ошибки (Risk of bias) проводилась в соответствии с Кокрановскими критериями оценки методологического качества РКИ (RoB 2 tool). В случае обсервационных исследований проводилась по шкале оценки качества когортных исследований Ньюкасл-Оттава [8]. Все несоответствия устранялись путем обсуждения авторами работы.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программах Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020) и Comprehensive Meta-Analysis 3.0 (Biostat, NJ). Графически основные результаты представлены в виде "форест" диаграммы (Forest plot). Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью Q-теста на основе χ^2 , а также индекса гетерогенности I^2 . Интерпретация оценки статистической гетерогенности, согласно индексу I^2 проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому $I^2=0-40\%$ соответствует незначительной гетерогенности; 30-60% — умеренной гетерогенности; 50-90% — значительной гетерогенности; 75-100% — высокой гетерогенности. Дихотомические данные были проанализированы с использованием критерия Мантеля-Хензеля и были представлены в виде отношения шансов (ОШ)

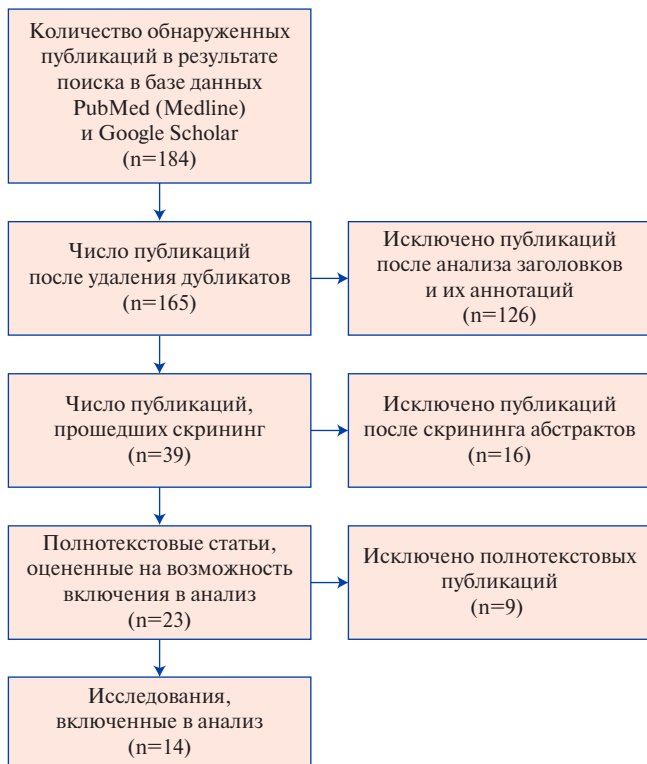


Рис. 1. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.

с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Модель случайных эффектов была принята при $P < 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 > 40\%$, модель фиксированного эффекта при $P \geq 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40\%$. В качестве исходных значений для метаанализа показателей выживаемости использовались значения скорректированного (полученного для многофакторной модели, adjusted) отношения рисков (ОР). В данном случае метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$. Возможное наличие систематических ошибок, связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, анализировали с помощью визуальной оценки воронкообразной диаграммы (Funnel plot). Оценка публикационного смещения также проводилась с помощью теста Эггера.

Результаты

Результаты поиска литературы. В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed (Medline), Google Scholar всего найдено 184 публикации. Число публикаций после удаления дубликатов составило 165. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 39 публикаций. Полнотекстовый скрининг прошли 23 публикации. Таким образом, окончательно в наш обзор было

включено 14 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 1.

Общая характеристика исследований

Общее количество пациентов в РКИ [4, 9-13], включенных в данный анализ, составило — 2193. Средний возраст пациентов составил 64,2 года. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 28 мес. В трех обсервационных ретроспективных исследованиях [14-16] общее количество пациентов составило 2313 пациентов. Учитывая, что обсервационные исследования подвержены влиянию вмешивающихся факторов (конфаундеров), указанные ретроспективные исследования были исключены из объединенного анализа. Однако мы провели анализ результатов последних крупных регистров [17-19] в отношении влияния на прогноз стратегии реваскуляризации с оценкой ФРК в дополнение к ангиографии, общее количество пациентов в данных регистрах составило 176462 пациента. Данные о дизайне исследования, исходных характеристиках пациентов обобщены в таблицах 1 и 2.

Сравнительный анализ стратегии реваскуляризации под контролем ФРК по сравнению со стратегией реваскуляризации миокарда под контролем КАГ по данным РКИ

Во всех включенных 6 РКИ [4, 9-13] сообщались данные о частоте развития больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (MACE — major adverse cardiac events). Общее количество пациентов составило — 2193. Продолжительность наблюдения в среднем составила 28 мес. В течение периода наблюдения конечная точка в виде MACE составила — 306 случаев (13,9%). Метаанализ показал тенденцию к меньшей частоте развития MACE в группе пациентов с ЧКВ под контролем ФРК по сравнению с пациентами с реваскуляризацией миокарда под контролем КАГ (ОШ: 0,78; 95% ДИ: 0,61-1,00; $p=0,05$) (рис. 2). В отношении отдельных компонентов MACE, данные о смерти от всех причин были представлены в пяти исследованиях, общее количество пациентов в данных исследованиях составило — 1964. Метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы между группами в частоте развития смерти от всех причин (ОШ: 0,86; 95% ДИ: 0,51-1,44; $p=0,57$) (рис. 2). В четырех исследованиях сообщались данные о частоте развития ИМ, общее количество пациентов в данных исследованиях составило — 1895, продолжительность наблюдения — 12 мес. В каждом из вышеуказанных исследований статистически значимой разницы между частотой развития ИМ в зависимости от стратегии реваскуляризации миокарда (ФРК-ЧКВ и КАГ-ЧКВ) обнаружено не было. Однако объединенный их анализ выявил меньшую частоту развития ИМ в группе пациентов с ЧКВ под контролем ФРК по сравнению с пациентами с реваскуляризацией миокарда под контролем КАГ, данные

различия были статистически значимыми (ОШ: 0,70; 95% ДИ: 0,50-0,99; $p=0,04$) (рис. 2). Данные о частоте незапланированной повторной реваскуляризации были представлены лишь в двух исследованиях, общее количество пациентов в данных исследованиях составило 1325, продолжительность наблюдения — 12 мес. Статистически значимой разницы между группами в частоте повторной реваскуляризации миокарда обнаружено не было (ОШ: 0,69; 95% ДИ: 0,46-1,04; $p=0,08$) (рис. 2). Отметим, что при оценке однородности исследований во всех случаях был получен статистически незначимый результат: $p>0,1$; и индекс гетерогенности $I^2=0\%$, что предполагает низкую гетерогенность включенных в данный анализ исследований.

Риск систематической ошибки во включенных исследованиях

При визуальной оценке воронкообразной диаграммы для MACE отмечается некоторая правосторонняя асимметрия, которая свидетельствует о системной ошибке публикации (рис. 3). Данное заключение было подтверждено количественными результатами теста Эггера: $t=1,93$; $p=0,06$. В отношении смертности от всех причин и ИМ при визуальной оценке воронкообразных диаграмм наличие выраженной асимметрии обнаружено не было (рис. 3). При оценке теста Эггера для ИМ получен статистически незначимый результат, $t=0,52$; $p=0,33$. Однако для показателя смертности от всех причин при оценке теста Эггера получен статистически значимый результат, $t=3,70$; $p=0,02$.

Таблица 1

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Первый автор	Год	Дизайн	Пациенты	Длительность наблюдения, мес.	Критерии включения	Критерии исключения
ФРК против КАГ						
Tonino [4]	2009	РКИ	509/496	12	ИБС (стеноз >50% по крайней мере в двух крупных эпикардиальных коронарных артериях), которые требовали реваскуляризации на основании ангиографических и клинических данных	Недавний ИМnST (<5 дней); ОКСбпST с пиковым уровнем креатининкиназы >1000 ЕД/л; АКШ в анамнезе; кардиогенный шок; крайне извитые или кальцинированные КА; ожидаемая продолжительность жизни <2 лет; беременность
Puymirat [14]	2012	Ретроспективное	222/495	60	Стабильная или нестабильная стенокардия с малым диаметром коронарных сосудов (диаметром <3 мм)	Пациенты с ЧКВ и диаметром сосудов ≥ 3 мм; стентирование шунта; ИМnST или ИМбпST
Chen [9]	2015	РКИ	160/160	12	Безболевая ишемия миокарда, стабильная или нестабильная стенокардия с бифуркационным поражением КА (стеноз $\geq 50\%$ как в главном сосуде, так и в боковой ветви, каждый с референтным диаметром от $\geq 2,5$ до $\leq 4,5$ мм)	ИМ в течение 1 мес.; ФВ ЛЖ <30%; АКШ в анамнезе; дистальное поражение трифуркации ЛКА с нереканализированной хронической тотальной окклюзией; кальциноз КА, требующая ротационной атерэктомии; плановое хирургическое вмешательство, требующее прерывания антитромбоцитарной терапии в течение 6 мес. после ЧКВ; СКФ <40 мл/мин/1,73 м ² ; тромбоциты <10 \times 10 ⁹ /л; дисфункция печени; беременность; ожидаемая продолжительность жизни <1 года; отсутствие информированного согласия
Layland [10]	2015	РКИ	176/174	12	Пациенты с клиническим диагнозом недавнего ИМбпST и по крайней мере с одним фактором риска, которые подходили для рандомизации, если экстренное инвазивное лечение планировалось в течение 72 ч после эпизода ишемии миокарда или если имела место история рецидивирующих ишемических симптомов в течение 5 дней	Наличие симптомов ишемии без медикаментозной терапии, нестабильность гемодинамики, ИМnST, непереносимость антиагрегантов, ожидаемая продолжительность <1 года

Таблица 1. Продолжение

Первый автор	Год	Дизайн	Пациенты	Длительность наблюдения, мес.	Критерии включения	Критерии исключения
Park [11]	2015	РКИ	114/115	60	Промежуточный стеноз КА	Ангиографически значимое поражение ствола ЛКА; кардиогенный шок; ХБП; ожидаемая продолжительность жизни <2 лет; АВ-блокада 2-3 степени; противопоказания к аденозину
De Backer [15]	2016	PSM	695/695	48	Коронарный стеноз <50% или >89%	Предшествующее АКШ; ожидаемая продолжительность жизни <1 года; нестабильная гемодинамика
Zhang [12]	2016	РКИ	110/110	12	ИМбпST в возрасте старше 65 лет	Кардиогенный шок или нестабильность гемодинамики; непереносимость антиагрегантов; техническая невозможность для ЧКВ; чрезмерно извитые или кальцинированные КА; ожидаемая продолжительность жизни <1 года
Huang [16]	2017	Ретроспективное	101/105	14	Промежуточный стеноз КА	–
Quintella [13]	2019	РКИ	34/35	60	Пациенты в возрасте 21 года и старше со стабильным многососудистым поражением или на 7-е сут. после ОКС, по крайней мере с одним умеренным стенозом (>60%) без выраженной дисфункции ЛЖ и с неотложной интенсивной терапией по поводу ишемии были разделены на две группы	–
Parikh [17]	2020	Обсервационное исследование (Регистр)	2967/15022	12	Ангиографически промежуточные стенозы (визуально определяемые как стеноз от 40% до 69%)	Пациенты со стенозами КА ≥70%, включая хронические тотальные окклюзии и/или с ОКС
Völz [18]	2020	Обсервационное исследование (Регистр)	3367/20493	56	Стабильная стенокардия	АКШ в анамнезе
Hong [19]	2022	Обсервационное исследование (Регистр)	5116/129497	36	Стабильная стенокардия	Острый ИМ, включая ИМпST или ИМбпST, АКШ в анамнезе
мПК против ФРК						
Davies [5]	2017	РКИ	1147/1179	12	Промежуточный стеноз КА	Тандемный стеноз, предшествующее АКШ, выраженный стеноз ствола ЛКА, тотальная окклюзия КА, рестеноз, нестабильность гемодинамики, противопоказания к введению аденозина, сильно кальцинированные или извитые сосуды, тяжелые сопутствующие заболевания с неблагоприятным прогнозом, беременность, тяжелые клапанные пороки сердца, недавний ИМнST
Götberg [6]	2017	РКИ	1012/1007	12	Стабильная или нестабильная стенокардия, ИМбпST	Предшествующее АКШ; ожидаемая продолжительность жизни <1 года; нестабильная гемодинамика

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, мПК — моментальный резерв кровотока, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФРК — фракционный резерв кровотока, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

Автор, год	Метод для показаний к ЧКВ	Пациенты	Возраст±SD	ИМТ (кг/м ²)	Мужчины (%)	АГ (%)	СД (%)	ПИКС (%)	Многососудистое поражение КА (%)	ОКСбпST
Tonino, et al. 2009 [4]	ФРК	509	64,6±10,3	–	384 (75,4)	312 (61,3)	123 (24,2)	187 (36,7)	509 (100)	150 (29,4)
	КАГ	496	64,2±10,2	–	360 (72,6)	327 (65,9)	125 (25,2)	180 (36,3)	496 (100)	178 (35,9)
Puymirat, et al. 2012 [14]	ФРК	222	71,6±9,8	26,6±4,3	129 (58)	130 (59)	58 (26)	–	38 (17)	23 (10)
	КАГ	495	71,7±10,6	27,0±4,4	336 (68)	323 (65)	163 (33)	–	46 (9)	103 (21)
Chen, et al. 2015 [9]	ФРК	160	65,2±9,6	–	121 (75,6)	116 (72,5)	48 (30,0)	12 (7,5)	112 (69,8)	98 (61,7)
	КАГ	160	65,4±9,2	–	116 (72,5)	106 (68,3)	43 (26,9)	19 (11,9)	110 (68,8)	99 (61,9)
Layland, et al. 2015 [10]	ФРК	176	62,3±11,0	–	133 (75,6)	78 (44,3)	26 (14,8)	22 (12,5)	51 (29,0)	176 (100)
	КАГ	174	61,6±11,1	–	127 (73,0)	81 (46,6)	26 (14,9)	24 (13,8)	55 (31,6)	174 (100)
Park, et al. 2015 [11]	ФРК	114	62±10	–	83 (72,8)	73 (64)	30 (26)	22 (19)	72 (63)	58 (51)
	КАГ	115	63±10	–	87 (75,7)	65 (57)	39 (34)	20 (17)	66 (57)	55 (48)
De Backer, et al. 2016 [15]	ФРК	695	64,6±10,5	28,3±10,6	511 (73,5)	465 (66,9)	179 (25,8)	238 (34,2)	199 (28,7)	–
	КАГ	695	64,7±10,3	27,7±7,9	507 (72,9)	477 (68,6)	164 (23,6)	237 (34,1)	202 (29,1)	–
Zhang, et al. 2016 [12]	ФРК	110	70±3,7	–	75 (68,2)	81 (73,6)	40 (36,4)	24 (21,8)	–	110 (100)
	КАГ	110	70±3,4	–	78 (70,9)	83 (75,5)	36 (32,7)	23 (20,9)	–	110 (100)
Huang, et al. 2017 [16]	ФРК	101	66±9	–	74 (73)	76 (75)	35 (35)	15 (15)	73 (72)	–
	КАГ	105	61±11	–	82 (78)	72 (69)	39 (37)	23 (22)	72 (69)	–
Quintella, et al. 2019 [13]	ФРК	34	62,7±8,4	–	25 (73,5)	25 (73,5)	12 (35,3)	8 (23,5)	34 (100)	14 (57,1)
	КАГ	35	59,5±9,4	–	22 (62,8)	26 (74,3)	12 (34,3)	7 (20,0)	35 (100)	13 (42,8)
Parikh, et al. 2020 [17]	ФРК	2967	65,7±9,6	30,9±6,0	2624 (77,9)	2561 (76,1)	755 (22,4)	1053 (31,3)	1984 (66,8)	0 (0)
	КАГ	15022	67,0±9,8	30,6±6,3	15421 (75,4)	15285 (74,6)	4500 (21,9)	5694 (27,8)	9715 (64,7)	0 (0)
Völz, et al. 2020 [18]	ФРК	3367	65±8,4	–	2866 (96,6)	2631 (88,7)	1294 (43,6)	686 (23,1)	1,589 (47,7)	0 (0)
	КАГ	20493	66±8,9	–	14615 (97,3)	13431 (89,4)	6731 (44,8)	3284 (21,9)	8,824 (43,2)	0 (0)
Hong, et al. 2022 [19]	ФРК	5116	65,7±10,0	–	3557 (69,5)	3745 (73,2)	2643 (51,7)	–	–	1887 (36,9)
	КАГ	129497	66,9±10,3	–	85144 (65,7)	92735 (71,6)	63666 (49,2)	–	–	63302 (48,9)
Davies, et al. 2017 [5]	мРК	1250	65,2±10,6	–	929 (74,3)	884 (70,7)	376 (30,1)	376 (30,1)	519 (41,5)	186 (15,0)
	ФРК	1242	65,5±10,8	–	962 (77,5)	873 (70,3)	382 (30,8)	358 (28,8)	505 (40,7)	184 (14,7)
Göteborg, et al. 2017 [6]	мРК	1007	67,4±9,2	27,6±4,3	766 (75,2)	710 (69,7)	213 (20,9)	335 (32,9)	368 (36,1)	387 (38,4)
	ФРК	1012	67,6±9,6	27,6±4,3	756 (74,2)	730 (71,6)	232 (22,8)	337 (33,1)	364 (35,7)	386 (37,9)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, мРК — моментальный резерв кровотока, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Анализ методом метарегрессии

Анализ методом метарегрессии не выявил каких-либо доказательств модификации эффекта частоты острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) во включенных исследованиях на развитие ИМ, MACE, смертности от всех причин, Q=0,09, p=0,77; Q=0,71, p=0,40; и Q=0,52, p=0,47, соответственно. Диаграммы анализа методом метарегрессии ОР ИМ и MACE в зависимости от частоты ОКСбпST представлены на рисунках 4 и 5, соответственно.

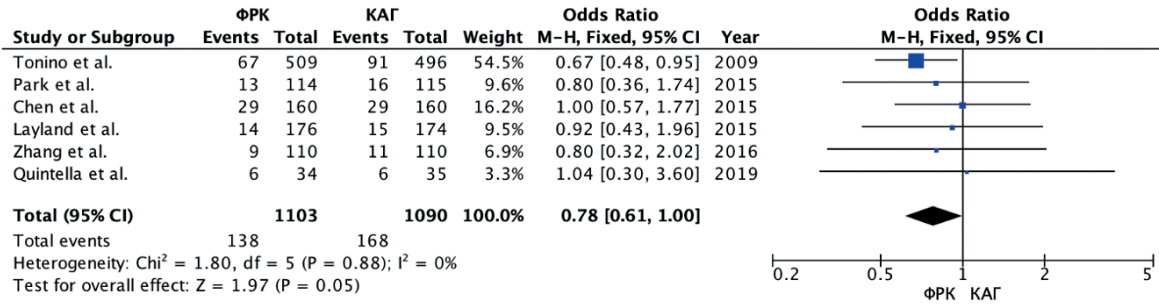
Сравнительный анализ стратегии реваскуляризации миокарда под контролем ФРК по сравнению со стратегией реваскуляризации под контролем КАГ по данным крупных регистров

Как уже отмечалось, недавно проведены три крупных регистра [17-19], в которых общее количе-

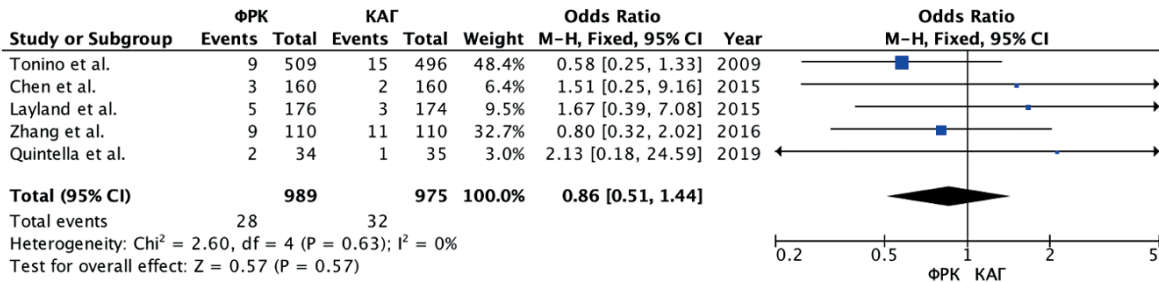
ство пациентов в группе пациентов со стратегией реваскуляризации миокарда методом ЧКВ под контролем ФРК составило 11450, в группе же КАГ составило — 165012.

В отличие от вышеуказанных РКИ в данных регистрах общее включенное количество пациентов и частота развития конечной точки позволила определить в качестве основной первичной конечной точки — смертность от всех причин. Кроме того, в исследовании Völz S, et al. [18] были представлены данные о риске развития рестеноза или тромбоза стента в зависимости от стратегии реваскуляризации миокарда. В исследовании Parikh RV, et al. [17] кроме данных о риске общей смертности были представлены данные о риске развития ИМ, повторной реваскуляризации миокарда и комбинированной конечной точки, включающей вышеуказанные события. Наконец,

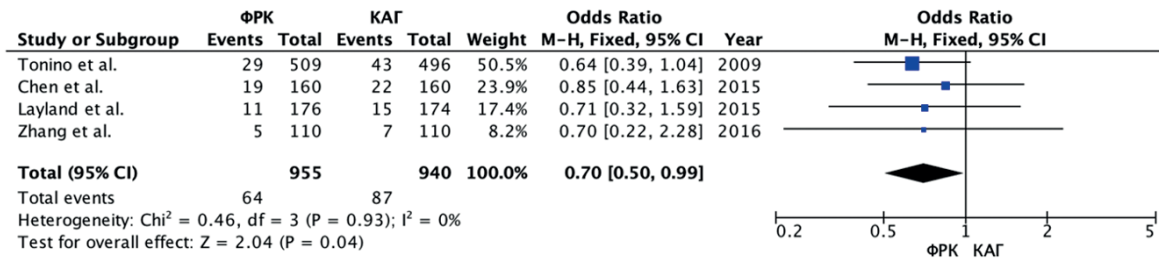
Большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события (MACE)



Смертность от всех причин



Инфаркт миокарда



Незапланированная повторная реваскуляризация миокарда

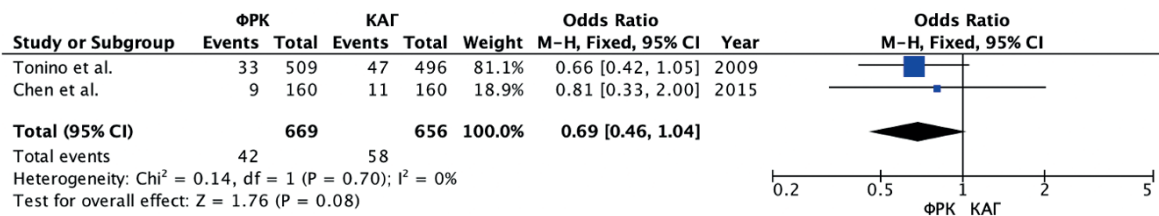


Рис. 2. "Форест" диаграмма ОШ для конечных точек в зависимости от ФПК-ЧКВ в сравнении с КАГ-ЧКВ.

Сокращения: КАГ — коронарная ангиография, ФПК — фракционный резерв кровотока.

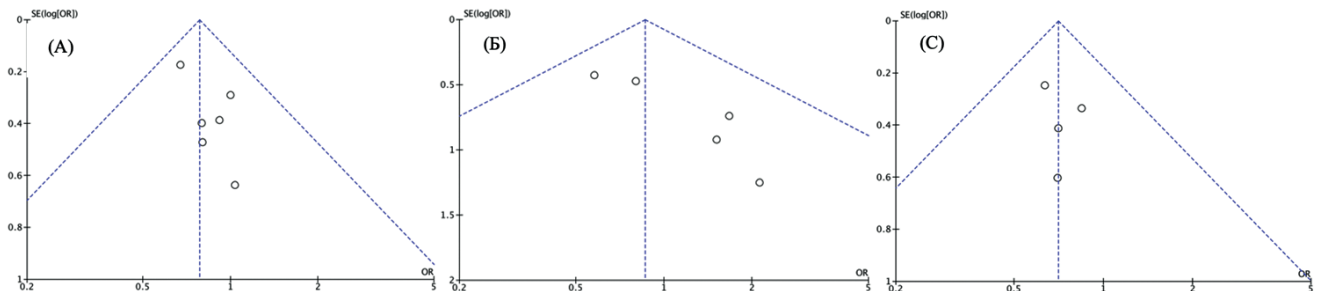


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма (funnel plot): (А) MACE; (Б) смертность от всех причин; (С) ИМ.

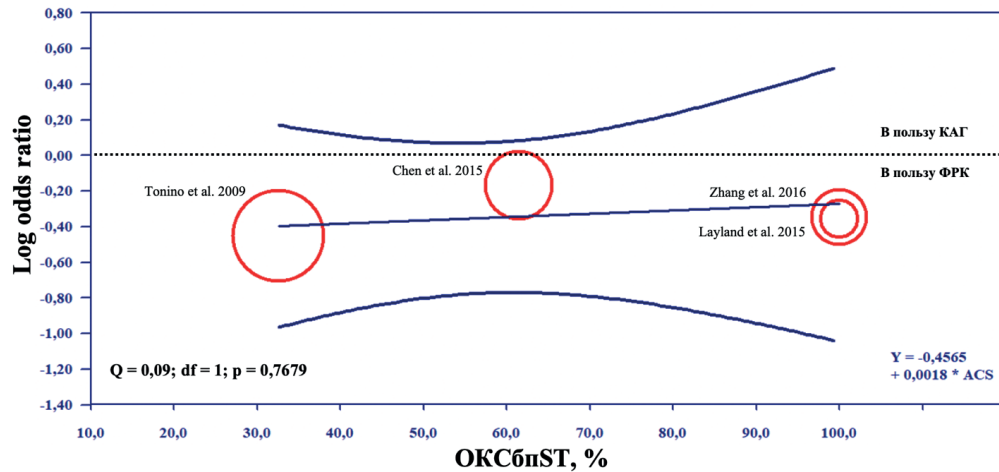


Рис. 4. Анализ методом метарегрессии по модели случайных эффектов: ассоциация между долей ОКСбпST во включенных исследованиях с развитием ИМ после реваскуляризации миокарда.

Примечание: отрицательные значения log OR означают преимущества в отношении ИМ, связанные с применением ФРК. Размер кружка соответствует обратной дисперсии log OR и, таким образом, связан с весом отдельного исследования. Кривые линии представляют 95% ДИ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ФРК — фракционный резерв кровотока.

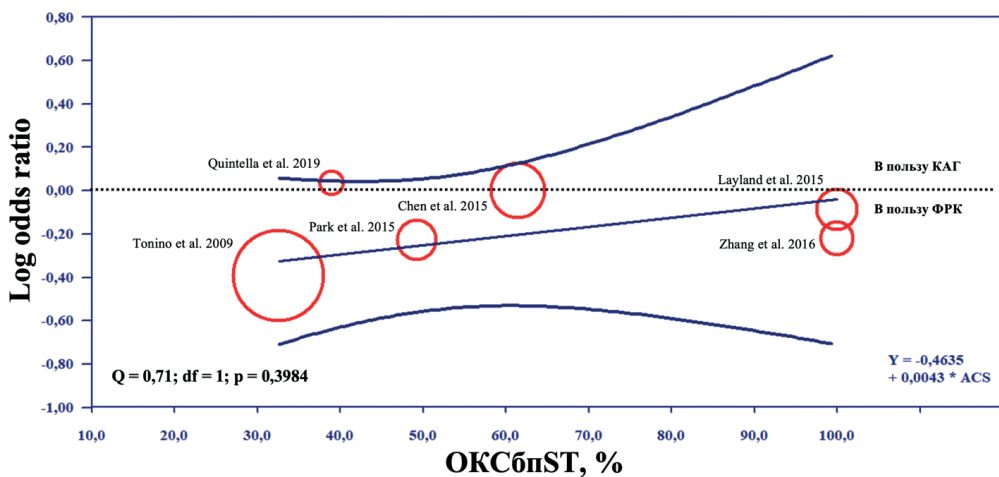


Рис. 5. Анализ методом метарегрессии по модели случайных эффектов: ассоциация между долей ОКСбпST во включенных исследованиях с развитием MACE после реваскуляризации миокарда.

Примечание: отрицательные значения log OR означают преимущества в отношении MACE, связанные с применением ФРК. Размер кружка соответствует обратной дисперсии log OR и, таким образом, связан с весом отдельного исследования. Кривые линии представляют 95% ДИ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронарная ангиография, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ФРК — фракционный резерв кровотока, MACE — major adverse cardiac events.

в недавно опубликованном регистре Hong D, et al. [19] были представлены данные о риске развития ИМ, незапланированной реваскуляризации миокарда и сочетания ИМ и смертности в зависимости от стратегии реваскуляризации миокарда (табл. 3).

В вышеуказанных исследованиях были представлены данные ОР, полученные в результате многофакторного регрессионного анализа Кокса (табл. 4). Данные значения ОР в зависимости от конечной точки исследования в дальнейшем были объединены в метаанализе. Метаанализ показал, что стратегия реваскуляризации миокарда методом ЧКВ со стен-

тированием КА, ориентированная на ФРК, была ассоциирована со статистически значимо меньшим риском смерти от всех причин (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,63-0,87; $p=0,0003$) по сравнению со стратегией реваскуляризации миокарда, ориентированной лишь на данные КАГ (рис. 6). При оценке теста Эггера получен статистически незначимый результат, $t=2,33$; $p=0,129$.

Тем не менее первые два регистра SCAAR и VA не смогли показать конкретные результаты, которые могли бы способствовать снижению смертности при ФРК-ориентированном подходе [17, 18]. ИМ как

Таблица 3

Основные конечные точки исследований, включенных в систематический обзор

Автор, год	Метод для проведения ЧКВ	Пациенты	Смертность от всех причин (%)	ИМ (%)	Незапланированная повторная реваскуляризация (%)	MACE (%)
Tonino, et al. 2009 [4]	ФРК	509	9 (1,8)	29 (5,7)	33 (6,5)	67 (13,2)
	КАГ	496	15 (3,0)	43 (8,7)	47 (9,5)	91 (18,3)
Puymirat, et al. 2012 [14]	ФРК	222	3 (1,4)	NR	10 (4,5)	13 (5,9)
	КАГ	479	13 (2,7)	NR	59 (12,3)	90 (18,8)
Chen, et al. 2015 [9]	ФРК	160	3 (1,9)	19 (11,9)	9 (5,6)	29 (18,1)
	КАГ	160	2 (1,3)	22 (13,8)	11 (6,9)	29 (18,1)
Layland, et al. 2015 [10]	ФРК	176	5 (2,8)	11 (6,2)	–	14 (8,0)
	КАГ	174	3 (1,7)	15 (8,6)	–	15 (8,6)
Park, et al. 2015 [11]	ФРК	114	–	–	–	13 (11,4)
	КАГ	115	–	–	–	16 (13,9)
De Backer, et al. 2016 [15]	ФРК	695	110 (15,8)	217 (31,2)	254 (36,5)	255 (36,7)
	КАГ	695	191 (27,5)	210 (30,2)	231 (33,2)	236 (34,0)
Zhang, et al. 2016 [12]	ФРК	110	9 (8,2)	5 (4,5)	–	9 (8,2)
	КАГ	110	11 (10,0)	7 (6,4)	–	11 (10,0)
Huang, et al. 2017 [16]	ФРК	101	1 (1)	0 (0)	–	3 (3)
	КАГ	105	0 (0)	1 (1)	–	6 (6)
Quintella, et al. 2019 [13]	ФРК	34	2 (5,8)	–	–	6 (17,6)
	КАГ	35	1 (2,8)	–	–	6 (17,1)
Parikh, et al. 2020 [17]	ФРК	2967	82 (2,8)	19 (0,64)	112 (3,8)	203 (6,8)
	КАГ	15022	890 (5,9)	111 (0,79)	510 (3,4)	1403 (9,3)
Völz, et al. 2020 [18]	ФРК	3367	275 (8,2)	–	–	–
	КАГ	20493	2916 (14,2)	–	–	–
Hong, et al. 2022 [19]	ФРК	5116	205 (5,8)	64 (1,6)	586 (15,7)	–
	КАГ	129497	7532 (7,7)	2115 (2,2)	15147 (15,2)	–
Davies, et al. 2017 [5]	мРК	1148	22 (1,9)	31 (2,7)	46 (4,0)	78 (6,8)
	ФРК	1182	13 (1,1)	28 (2,4)	63 (5,3)	83 (7,0)
Götberg, et al. 2017 [6]	мРК	1012	15 (1,5)	22 (2,2)	47 (4,6)	68 (6,7)
	ФРК	1007	12 (1,2)	17 (1,7)	46 (4,6)	61 (6,1)

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, мРК — моментальный резерв кровотока, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MACE — major adverse cardiac events.

Таблица 4

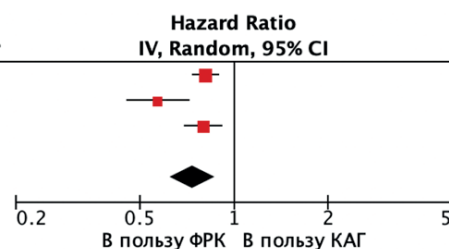
ОР по данным многофакторного регрессионного анализа по методу Кокса

Исследование	Конечная точка	ОР	95% ДИ	p	Log OP	SE
Völz, et al. 2020 [18]	Смерть от всех причин	0,81	0,73-0,89	<0,001	-0,211	0,047
	Рестеноз или тромбоз стента	0,74	0,57-0,96	0,022	–	–
	Рестеноз стента	0,71	0,54-0,94	0,016	–	–
	Тромбоз стента	0,98	0,45-2,14	0,958	–	–
Parikh, et al. 2020 [17]	Смерть от всех причин	0,57	0,45-0,71	<0,0001	-0,562	0,116
	ИМ	0,77	0,47-1,27	0,31	-0,261	0,254
	Повторная реваскуляризация миокарда	1,04	0,84-1,28	0,74	0,039	0,107
	Композитная точка: смертность от всех причин, ИМ, повторная реваскуляризация миокарда	0,80	0,69-0,93	0,004	-0,223	0,076
	Инсульт	0,68	0,38-1,21	0,19	–	–
Hong, et al. 2022 [19]	Смерть от всех причин	0,798	0,698-0,913	0,001	-0,226	0,069
	ИМ	0,751	0,587-0,959	0,022	-0,286	0,125
	Незапланированная повторная реваскуляризация миокарда	0,996	0,918-1,080	0,922	-0,004	0,041
	Смерть или спонтанный ИМ	0,773	0,685-0,872	<0,001	-0,257	0,062

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков.

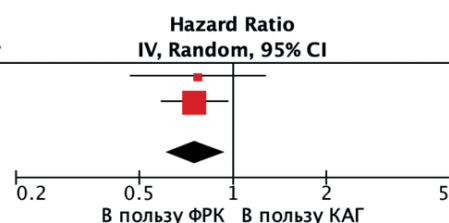
Смертность от всех причин

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year
				IV, Random, 95% CI	Year	
Völz et al.	-0.211	0.047	40.3%	0.81	[0.74, 0.89]	2020
Parikh et al.	-0.562	0.116	24.6%	0.57	[0.45, 0.72]	2020
Hong et al.	-0.226	0.069	35.2%	0.80	[0.70, 0.91]	2022
Total (95% CI)			100.0%	0.74	[0.63, 0.87]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 8.04, df = 2 (P = 0.02); I ² = 75%						
Test for overall effect: Z = 3.59 (P = 0.0003)						



Инфаркт миокарда

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year
				IV, Random, 95% CI	Year	
Parikh et al.	-0.261	0.254	19.5%	0.77	[0.47, 1.27]	2020
Hong et al.	-0.286	0.125	80.5%	0.75	[0.59, 0.96]	2022
Total (95% CI)			100.0%	0.75	[0.61, 0.94]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.93); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.51 (P = 0.01)						



Повторная реваскуляризация миокарда

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year
				IV, Random, 95% CI	Year	
Parikh et al.	0.039	0.107	12.8%	1.04	[0.84, 1.28]	2020
Hong et al.	-0.004	0.041	87.2%	1.00	[0.92, 1.08]	2022
Total (95% CI)			100.0%	1.00	[0.93, 1.08]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.14, df = 1 (P = 0.71); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)						

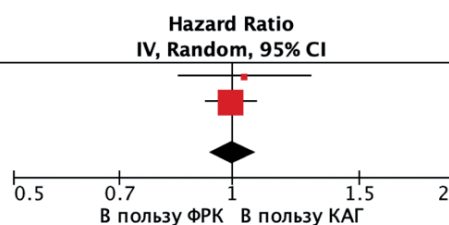


Рис. 6. "Форест" диаграмма клинических исходов после ЧКВ под контролем ФРК по данным регистров.

Сокращения: КАГ — коронарная ангиография, ФРК — фракционный резерв кровотока.

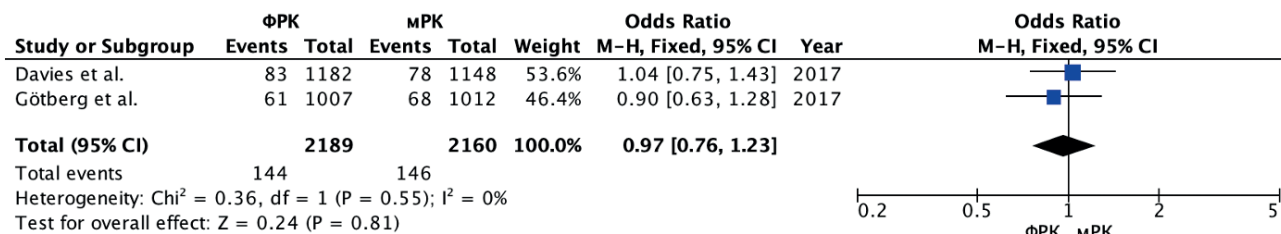
ключевой исход, который мог бы повлиять на смертность, не изучался в регистре SCAAR [18], и не различался в зависимости от применения ФРК в регистре VA [17] (0,64% vs 0,79% для ФРК-ЧКВ и КАГ-ЧКВ, соответственно; ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,47-1,27; p=0,31). Только в недавнем крупнейшем регистре Hong D, et al. удалось продемонстрировать статистически значимо меньший риск развития ИМ при ФРК-ЧКВ (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,59-0,96; p=0,02) по сравнению с КАГ-ЧКВ [19].

Метаанализ двух последних исследований [17, 19] показал, что ФРК ориентированный подход к реваскуляризации миокарда ассоциирован со статистически значимо меньшим риском развития ИМ (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,61-0,94; p=0,01) (рис. 6). При оценке однородности исследований был получен статистически незначимый результат: p=0,93; и индекс гетерогенности I²=0%. В то же время статистически значимой связи между риском повторной реваскуляризации миокарда в зависимости от подхода ФРК-ЧКВ или КАГ-ЧКВ обнаружено не было (ОР: 1,00; 95% ДИ: 0,93-1,08; p=0,97) (рис. 6).

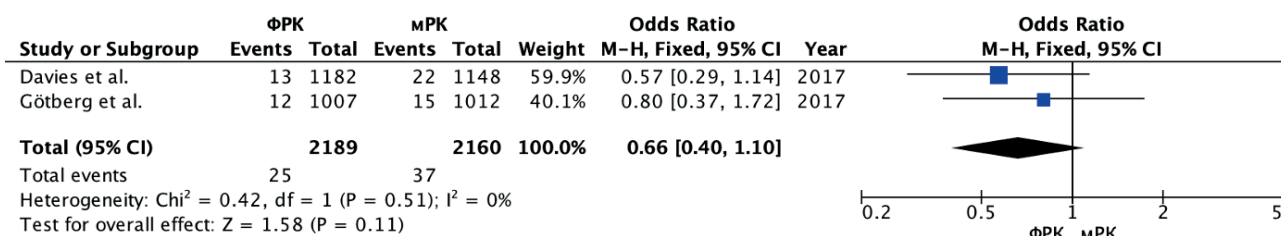
Сравнительный анализ стратегии реваскуляризации под контролем мРК по сравнению со стратегией реваскуляризации миокарда под контролем ФРК

В рандомизированных исследованиях DEFINE-FLAIR [5] и iFR-SWEDEHEART [6] проводилось сравнение стратегии реваскуляризации миокарда методом ЧКВ под контролем мРК по сравнению со стратегией под контролем ФРК в отношении развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. Первичной конечной точкой в исследованиях являлась комбинированная конечная точка (MACE), включающая смертность от всех причин, нефатальный ИМ и незапланированную реваскуляризацию миокарда в течение 12 мес. после процедуры. Основными вторичными конечными точками были частота каждого компонента первичной конечной точки в течение 12 мес. после ЧКВ. Метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы между группами в частоте развития комбинированной конечной точки (MACE) (ОШ: 0,97; 95% ДИ: 0,76-1,23; p=0,81). Не было обнаружено также статистически значимой разницы между группами

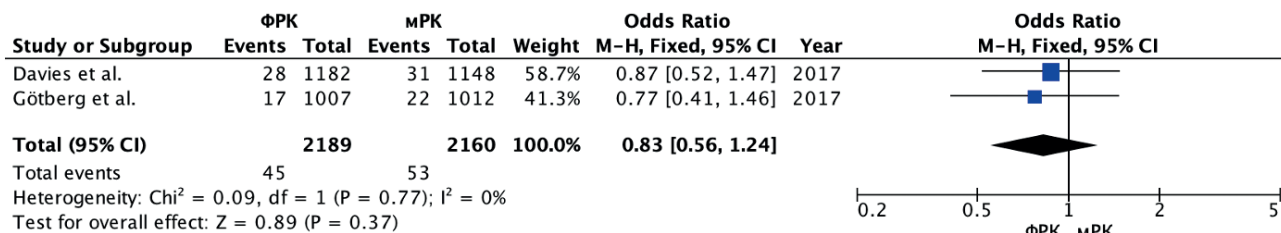
Большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события (MACE)



Смертность от всех причин



Инфаркт миокарда



Незапланированная повторная реваскуляризация миокарда

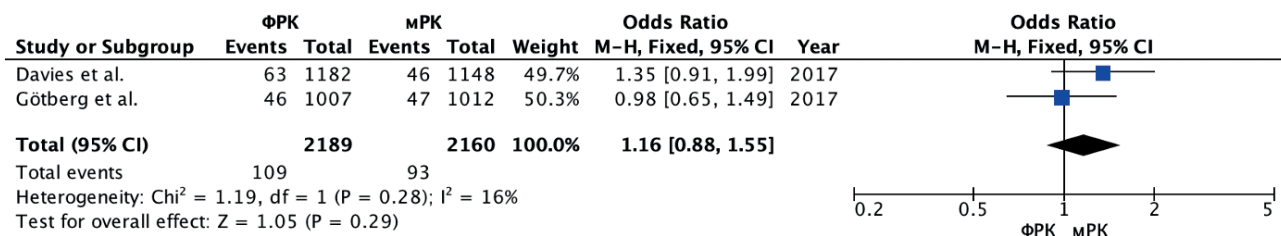


Рис. 7. "Форест" диаграмма клинических исходов в течение 12 мес. после ЧКВ под контролем ФПК или МПК.

Сокращения: МПК — моментальный резерв кровотока, ФПК — фракционный резерв кровотока.

в частоте развития каждого компонента первичной конечной точки, а именно развития смерти от всех причин (ОШ: 0,66; 95% ДИ: 0,40-1,10; p=0,11), ИМ (ОШ: 0,83; 95% ДИ: 0,56-1,24; p=0,37) и незапланированной реваскуляризации миокарда (ОШ: 1,16; 95% ДИ: 0,88-1,55; p=0,29) (рис. 7).

Таким образом, согласно данным двух крупных рандомизированных исследований стратегия реваскуляризации миокарда под контролем МПК продемонстрировала аналогичный клинический результат

по сравнению со стратегией под контролем ФПК у пациентов с хроническим и ОКСбпСТ в течение 12 мес. наблюдения.

Обсуждение

В нашем исследовании в результате объединенного анализа данных РКИ в группе пациентов с ЧКВ под контролем ФПК в дополнение к ангиографии отмечалась статистически значимо меньшая частота ИМ по сравнению с визуальной оценкой сужений

КА исключительно по данным ангиографии. Кроме того, в отношении МАСЕ и повторной реваскуляризации миокарда также отмечалась тенденция к меньшей частоте событий в группе ФРК-ЧКВ ($p < 0,1$).

За последние несколько лет опубликованы ряд метаанализов, однако они показали противоречивые результаты, так, в 2018г Verardi R, et al. проведен сетевой метаанализ для оценки эффективности и безопасности стратегии ФРК и МРК по сравнению с КАГ. Авторами показано, что через 12 мес. показатели МАСЕ и смертности от всех причин не отличались между группами. В то же время у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) как ФРК, так и МРК снижали риск последующего ИМ по сравнению с КАГ [20].

В метаанализе Baumann S, et al., опубликованном в 2019г, не было обнаружено значимых различий в отношении основных конечных точек: МАСЕ (ОШ: 0,78; 95% ДИ: 0,59-1,04; $I^2=73\%$), смертности от всех причин (ОШ: 0,74; 95% ДИ: 0,46-1,18; $I^2=74\%$), ИМ (ОШ: 0,93; 95% ДИ: 0,81-1,07; $I^2=0\%$) и незапланированной повторной реваскуляризации (ОШ: 0,71; 95% ДИ: 0,41-1,23; $I^2=79\%$) [21]. Однако данный метаанализ включал также три небольших ретроспективных обсервационных исследования, что вероятнее всего привело к высокой гетерогенности ($I^2 > 70\%$) и указывало на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки ОШ для всех исследований.

В нашем исследовании мы провели метаанализ отдельных РКИ, исключив при этом ретроспективные исследования из объединенного анализа с целью исключения влияния конфаундеров и уменьшения гетерогенности исследований. Так, при оценке однородности исследований в отношении всех четырех конечных точек нами был получен статистически незначимый результат: $p > 0,1$; и индекс гетерогенности $I^2=0\%$, что предполагает низкую гетерогенность включенных в анализ исследований.

В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в декабре 2022г [22], авторами не было обнаружено различий в отношении смертности от всех причин, ИМ или незапланированной реваскуляризации миокарда. Тем не менее число пациентов, перенесших плановую реваскуляризацию с помощью ЧКВ со стентированием КА или коронарного шунтирования, было статистически значимо ниже при использовании стратегии под контролем ФРК по сравнению со стратегией под контролем КАГ ($p < 0,001$). Кроме того, следует отметить, что, в случае проведения ЧКВ со стентированием КА, среднее количество имплантированных стентов было статистически значимо ниже также при использовании стратегии реваскуляризации под контролем ФРК (средневзвешенная разница -0,45 (95% ДИ от -0,70 до -0,20), $p=0,004$). Однако в данный анализ были включены 8 РКИ, из которых в двух исследованиях реваскуля-

ризация миокарда проводилась исключительно с помощью коронарного шунтирования [23, 24]. Кроме того, были включены и два РКИ с участием пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением КА, перенесших успешное ЧКВ инфаркт-связанной артерии, которым проводилась полная реваскуляризация миокарда под контролем ФРК, либо КАГ [22, 25]. Возможно, вышеуказанными факторами обусловлены различия результатов данного метаанализа с результатами нашего исследования. Напомним, что в наш метаанализ были включены пациенты со стабильной ИБС или ОКСбпST, которые подвергались реваскуляризации миокарда исключительно или в большей степени методом ЧКВ со стентированием КА.

Другой отличительной чертой нашего исследования являлся проведенный анализ методом мета-регрессии, поскольку в РКИ наряду с пациентами со стабильной ИБС были включены и пациенты ОКСбпST, причем частота включения данных пациентов в исследованиях варьировалась. Анализ не выявил каких-либо доказательств модификации эффекта частоты ОКСбпST во включенных исследованиях на развитие ИМ, МАСЕ, смертности от всех причин.

РКИ по-прежнему остаются "золотым стандартом" в иерархии исследований доказательной медицины. Однако они характеризуются строгими критериями включения и исключения, что, с одной стороны, позволяет минимизировать риск влияния неконтролируемых факторов (систематических ошибок) на результат РКИ, а с другой — ограничивает применение полученных результатов в отношении всей популяции. Это обусловлено тем, что целые группы пациентов, которые присутствуют в реальной клинической практике, не проходят жесткие критерии включения и исключения РКИ [26]. Медицинские регистры дополняют информацию, полученную в РКИ, представляют объективные данные по эффективности и безопасности терапии у пациентов, не вошедших в РКИ по критериям исключения. Как уже отмечалось, в течение последних нескольких лет опубликованы результаты крупных регистров в отношении влияния на прогноз и экономическую эффективность стратегии реваскуляризации с оценкой ФРК в дополнение к ангиографии. Мы впервые провели метаанализ на основании вышеуказанных регистров и показали, что стратегия реваскуляризации миокарда, ориентированная на ФРК, была ассоциирована со статистически значимо меньшим риском смерти от всех причин. При анализе факторов, которые могли бы способствовать снижению смертности при ФРК-ориентированном подходе, нами было обнаружено, что данный подход ассоциирован со статистически значимо меньшим риском развития ИМ. В то же время статистически значимой связи между

риском повторной реваскуляризации миокарда в зависимости от подхода ФРК-ЧКВ или КАГ-ЧКВ обнаружено не было.

Наконец, еще одним аспектом нашего метаанализа была оценка разницы между ЧКВ под контролем мРК и под контролем ФРК. В 2017г опубликованы результаты двух многоцентровых РКИ iFR-SWEDEHEART и DEFINE-FLAIR [5, 6], согласно которым статистически значимой разницы в отношении основных конечных точек в зависимости от метода определения функциональной значимости сужения КА обнаружено не было. Наш метаанализ также продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы между группами в частоте развития комбинированной конечной точки — MACE, и в частоте развития каждого компонента первичной конечной точки, а именно развития смерти от всех причин, ИМ и незапланированной реваскуляризации миокарда. Таким образом, согласно данным двух крупных рандомизированных исследований стратегия реваскуляризации миокарда под контролем мРК продемонстрировала аналогичный клинический результат по сравнению со стратегией под контролем ФРК в течение 12 мес. Тем не менее вопрос об эффективности и безопасности данной стратегии в отдаленном периоде (>12 мес.) оставался неясным. Однако совсем недавно в JAAC опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за пациентами из исследования iFR-SWEDEHEART [27]. Авторами показано, что частота первичной комбинированной конечной точки через 5 лет статистически значимо не различалась между группами, и составила 21,5% в группе мРК и 19,9% в группе ФРК (ОР: 1,09; 95% ДИ: 0,90-1,33). Частота смерти от всех причин (9,4% vs 7,9%; ОР: 1,20; 95% ДИ: 0,89-1,62), нефатального ИМ (5,7% vs 5,8%; ОР: 1,00; 95% ДИ: 0,70-1,44) и незапланированной реваскуляризации миокарда (11,6%

vs 11,3%; ОР: 1,02; 95% ДИ: 0,79-1,32) также не различались между двумя группами.

Ограничения исследования. Во-первых, в наш систематический обзор и метаанализ включено небольшое количество исследований. Во-вторых, критерии включения и исключения в исследованиях в большинстве случаев различались, в частности частота ОКСбпСТ и количество поражений КА в исследованиях было различным. Кроме того, регистры как вариант обсервационных исследований также восприимчивы к влиянию конфаундеров и систематической ошибке отбора.

Заключение

В соответствии с проведенным систематическим обзором и метаанализом на основании РКИ показано, что ФРК-ориентированный подход к ЧКВ у пациентов с ИБС ассоциирован с уменьшением риска ИМ по сравнению с визуальной оценкой сужения КА исключительно по данным КАГ. Кроме того, данные реальной клинической практики на основе крупных регистров показали, что ФРК-ориентированный подход к ЧКВ ассоциирован с уменьшением риска смертности, и в основе этого лежит прежде всего снижение риска ИМ. Стратегия реваскуляризации миокарда под контролем мРК продемонстрировала аналогичный клинический результат по сравнению со стратегией под контролем ФРК.

Результаты нашего анализа подтверждают текущие клинические рекомендации о том, что ФРК/мРК следует использовать для оценки функциональной значимости сужения при наличии пограничных стенозов в КА с целью принятия решений о необходимости реваскуляризации миокарда.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Golukhova EZ, Petrosian KV, Abrosimov AV, Losev VV. Current state of practical application of invasive methods for assessing intracoronary physiology. *Creative Cardiology*. 2020;14(3):272-9. (In Russ.) Голухова Е.З., Петросян К.В., Абросимов А.В., Лосев В.В. Современное состояние практического применения инвазивных методов оценки интракоронарной физиологии. *Креативная кардиология*. 2020;14(3):272-9. doi:10.24022/1997-3187-2020-14-3-272-279.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. doi:10.1161/CIR.0000000000001039.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.
- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824-34. doi:10.1056/NEJMoa1700445.
- Göteborg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813-23. doi:10.1056/NEJMoa1616540.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89. doi:10.1186/s13643-021-01626-4.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5. doi:10.1007/s10654-010-9491-z.
- Chen SL, Ye F, Zhang JJ, et al. Randomized Comparison of FFR-Guided and Angiography-Guided Provisional Stenting of True Coronary Bifurcation Lesions: The DKCRUSH-VI Trial (Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions VI). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(4):536-46. doi:10.1016/j.jcin.2014.12.221.
- Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36(2):100-11. doi:10.1093/eurheartj/ehu338.
- Park SH, Jeon KH, Lee JM, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Fractional Flow Reserve-Guided Versus Routine Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Intermediate Coronary Stenosis: Five-Year Clinical Outcomes of DEFER-DES Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(12):e002442. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002442.
- Zhang Z, Li K, Tian J. Efficacy and safety outcomes of fractional flow reserve in guiding clinical therapy of non-ST-segment elevation myocardial infarction compared with angiography alone in elderly Chinese patients. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1751-4. doi:10.2147/CIA.S123735.
- Quintella EF, Ferreira E, Azevedo VMP, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness Analysis of FFR Compared with Angiography in Multivessel Disease Patient. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(1):40-7. doi:10.5935/abc.20180262.

14. Puymirat E, Peace A, Mangiacapra F, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(1):62-8. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966937.
15. De Backer O, Biasco L, Lønborg J, et al. Long-term outcome of FFR-guided PCI for stable coronary artery disease in daily clinical practice: a propensity score-matched landmark analysis. *EuroIntervention.* 2016;11(11):e1257-66. doi:10.4244/EIJV11111A247.
16. Huang CL, Jen HL, Huang WP, et al. The Impact of Fractional Flow Reserve-Guided Coronary Revascularization in Patients with Coronary Stenoses of Intermediate Severity. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(4):353-61. doi:10.6515/acs20170202b.
17. Parikh RV, Liu G, Plomondon ME, et al. Utilization and Outcomes of Measuring Fractional Flow Reserve in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):409-19. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.060.
18. Völz S, Dworeck C, Redfors B, et al. Survival of Patients With Angina Pectoris Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Intracoronary Pressure Wire Guidance. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(22):2785-99. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.018.
19. Hong D, Lee SH, Shin D, et al. Prognosis and Medical Cost of Measuring Fractional Flow Reserve in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Asia.* 2022;2:590-603. doi:10.1016/j.jacasi.2022.04.006.
20. Verardi R, Fioravanti F, Barbero U, et al. Network meta-analysis comparing iFR versus FFR versus coronary angiography to drive coronary revascularization. *J Interv Cardiol.* 2018;31(6):725-30. doi:10.1111/joic.12551.
21. Baumann S, Mueller KSE, Hetjens S, et al. One-year clinical outcome of angiography, fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio guided percutaneous coronary intervention: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):1939-51. doi:10.3892/etm.2019.7156.
22. Maznyczka AM, Matthews CJ, Blaxill JM, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography-Guided Management of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Contemporary Randomised Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022;11(23):7092. doi:10.3390/jcm11237092.
23. Thuesen AL, Riber L, Veien KT, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiographically-Guided Coronary Artery Bypass Grafting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:2732-43. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.043.
24. Toth GG, De Bruyne B, Kala P, et al. Graft patency after FFR-guided versus angiography-guided coronary artery bypass grafting: The GRAFFITI trial. *EuroIntervention.* 2019;15:e999-e1005. doi:10.4244/EIJ-D-19-00463.
25. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:297-308. doi:10.1056/NEJMoa2104650.
26. Schastlivtsev IV, Navasardyan AR, Lobastov KV. Registers, Their Place in Scientific Hierarchy and Clinical Significance on the Example of the RIETE Register. *Flebologiya.* 2022;16(3):227-37. (In Russ.) Счастливцев И.В., Навасардян А.Р., Лобастов К.В. Регистры, их место в иерархии исследований и значение для клинициста на примере регистра RIETE. *Флебология.* 2022;16(3):227-37. doi:10.17116/flebo202216031227.
27. Götzberg M, Berntorp K, Rylance R, et al. 5-Year Outcomes of PCI Guided by Measurement of Instantaneous Wave-Free Ratio Versus Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(10):965-74. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.030.