

Гогаєва О. К., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу хірургічного лікування ішемічної хвороби серця, координатор дослідження CORONARY по Україні, <https://orcid.org/0000-0002-7338-475X>

Руденко А. В., д-р мед. наук, член-кор. НАН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової частини, кардіохірург, експерт дослідження CORONARY, <https://orcid.org/0000-0003-1099-1613>

Лазоришинець В. В., д-р мед. наук, академік НАМН України, професор, директор, [https:// orcid.org/0000-0002-1748-561X](https://orcid.org/0000-0002-1748-561X)

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

Порівняння методик вінцевого шунтування на працюючому серці та в умовах штучного кровообігу. Досвід участі в міжнародному клінічному дослідженні

Резюме

Мета роботи – представити досвід участі Інституту в міжнародному мультицентровому рандомізованому клінічному дослідженні CORONARY (CABG Off or On Pump Revascularization Study), в рамках якого порівнювали вінцеве шунтування на працюючому серці або в умовах штучного кровообігу (ШК).

Матеріали та методи. Згідно з протоколом до дослідження CORONARY було рандомізовано 11 пацієнтів, які підписали інформовану згоду та мали хоча б 1 критерій включення, не мали критеріїв виключення. Всі пацієнти заповнювали опитувальник EuroQol-5D та проходили тести з визначення нейрокогнітивної дисфункції (МОСА, DSS, Trial Making test).

Результати. В інституті було рандомізовано 11 пацієнтів, середній вік яких становив $62,9 \pm 6,2$ року. Всі пацієнти (100 %) перенесли інфаркт міокарда, цереброваскулярну хворобу виявили в 4 (36,35 %) пацієнтів, хронічну хворобу нирок – у 5 (45,4 %) пацієнтів, цукровий діабет 2-го типу – у 4 (36,35 %) пацієнтів. Середня кількість гемодинамічно позначених стенозів вінцевих артерій становила $2,45 \pm 0,78$, стовбурове ураження лівої вінцевої артерії діагностовано у 2 (18,18 %) випадках. Тяжкість пацієнтів за шкалою ES II в середньому становила $4,9 \pm 1,23$ %. В умовах ШК прооперовано 5 (45,5 %) пацієнтів, вінцеве шунтування на працюючому серці виконано у 6 (54,5 %) випадках. Час ШК в середньому становив $122,8 \pm 23,5$ хвилини, час перетискання аорти – $68,4 \pm 9,6$ хвилини. Середня кількість шунтів – $3,5 \pm 0,78$. У післяопераційному періоді пароксизм фібриляції передсердь виник у 4 (36,35 %) пацієнтів. В 1 (9,09 %) пацієнта на 5-у добу після вінцевого шунтування виникло фатальне гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом. Пацієнти були виписані в середньому на $8,5 \pm 2,7$ добу. Згідно з протоколом дослідження, стан пацієнтів контролювали щорічно в телефонному режимі, усі візити мали 8 (72,7 %) пацієнтів. В 1 (9,09 %) пацієнта виник рецидив стенокардії через 4 роки після вінцевого шунтування та йому було виконано повторне вінцеве шунтування.

Висновки. За результатами участі Інституту в групі вінцевого шунтування в умовах ШК зареєстровано 1 (9,09 %) летальний випадок унаслідок ішемічного ГПМК. Повторне шунтування виконано 1 (9,09 %) пацієнту із групи реvascularизації на працюючому серці. Ці результати малочисельних груп породжують дебати щодо ефективності методик вінцевого шунтування. За результатами мультицентрового дослідження CORONARY частота смертності, виникнення ГПМК, інфаркту міокарда, ниркової недостатності, повторної реvascularизації міокарда за 5 років спостереження не відрізнялась при вінцевому шунтуванні на працюючому серці та в умовах ШК.

Ключові слова: ІХС, вінцеве шунтування, працююче серце, штучний кровообіг, рандомізоване дослідження, CORONARY, ES II, пацієнт високого ризику, хронічна хвороба нирок, нейрокогнітивне тестування.

Досвід участі України в міжнародному рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) CORONARY (CABG Off or On Pump Revascularization Study), в рамках якого порівнювали вінцеве шунтування на працюючому серці або в умовах штучного кровообігу (ШК). Приводом до проведення багатоцентрового РКД стали багаторічні дебати стосовно порівняння методик вінцевого

шунтування на працюючому серці та в умовах штучного кровообігу, а також відсутність великих РКД. У межах CORONARY було рандомізовано 4752 пацієнти з 79 лікарень, 19 країн, 4 континентів [1, 2]. На відміну від CORONARY, інші дослідження, такі як ROOBY (Randomized On/Off Bypass) [3], що включало 2203 пацієнти зі Сполучених Штатів Америки, DOORS (Danish On-pump versus

Off-pump Randomization Study) [4], що вивчало результати 900 датських пацієнтів, GORCABE (German OffPump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients) [5], що рандомізувало 2539 пацієнтів з Німеччини, не вивчали віддалені результати оперативного втручання.

Мета роботи – представити досвід участі Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова в мультицентровому рандомізованому клінічному дослідженні CORONARY.

Матеріали та методи. Згідно з протоколом CORONARY до дослідження було рандомізовано 11 пацієнтів, які підписали інформовану згоду та мали хоча б 1 з критеріїв включення. Критерії включення та виключення для зручності представлені в таблиці 1.

До участі в дослідженні допускались кардіохірурги експертного класу, які мають досвід виконання вінцевого шунтування як на працюючому серці, так і в умовах ШК та виконують понад 100 операцій на рік не менше двох останніх років.

Окрім стандартних загальноклінічних, біохімічних і функціональних методів дослідження всім пацієнтам були проведені додаткові тестування на визначення нейрокогнітивної дисфункції. Контроль стану пацієн-

та оцінювали в телефонному режимі через 6 місяців, 2, 3, 4 роки після вінцевого шунтування. Проводили оцінювання якості життя за опитувальником EuroQol-5D, нейрокогнітивні тести (МОСА, DSS, Trial Making test) проводили перед вінцевим шунтуванням, при виписуванні, через 30 діб та через 1 рік після вінцевого шунтування. Тести на якість життя та нейрокогнітивні тести були необов'язковими протягом 5-річного спостереження, хоча були дуже цікавими для нас в плані досвіду їх проведення. Після хірургічної ревазуляризації міокарда вивчали первинні кінцеві точки – смертність, інсульт, інфаркт міокарда, ниркова недостатність та частота повторної ревазуляризації. Середній період спостереження в РКД становив 4,8 року.

Результати. В інституті було рандомізовано 11 пацієнтів, середній вік яких становив $62,9 \pm 6,2$ року. Усі пацієнти (100 %) перенесли інфаркт міокарда, цереброваскулярну хворобу виявлено в 4 (36,35 %) пацієнтів, хронічну хворобу нирок – у 5 (45,4 %) пацієнтів, цукровий діабет 2-го типу – у 4 (36,35 %) пацієнтів. Більшість пацієнтів мали збережену систолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду (ФВ) > 50 % відзначали в 9 (81,8 %) пацієнтів, ФВ 35–49 % – в 1 (9,09 %) пацієнта, а ФВ 30 % – в 1 (9,09 %) пацієнта. За даними коронарографії, середня кількість гемодинамічно позначених стенозів вінцевих артерій становила $2,45 \pm 0,78$, стовбурове ураження лівої вінцевої артерії діагностовано у 2 (18,18 %) випадках. Тяжкість пацієнтів за шкалою ES II в середньому становила $4,9 \pm 1,23$ %. За опитувальником EuroQol-5D (European Quality of Life-5 Dimensions questionnaire) аналізували якість життя пацієнтів згідно з оцінюванням рухливості, самообслуговування, повсякденної активності, наявності больового синдрому, депресивного або тривожного розладу, а за візуально-аналоговою шкалою визначали стан здоров'я від 0 до 100 (рисунок 1).

Так, при аналізі якості життя за візуально-аналоговою шкалою середній показник при поступленні був $77 \pm 16,8$ %, при виписуванні – $72,5 \pm 17,6$ %, через 1 рік після вінцевого шунтування $75 \pm 7,07$ %, через 5 років $72,5 \pm 16,04$ %. Результати опитування EuroQol-5D до та після вінцевого шунтування були статистично не достовірні (таблиця 2).

З метою швидкого оцінювання нейрокогнітивної функції проводили тест МОСА (Montreal Cognitive Assessment). При тестуванні оцінювали параметри візуально-конструктивних здібностей, впізнання, пам'ять, увагу, повторювання речення, словниковий запас, абстракцію, орієнтування в часі. Час виконання тестування становить у середньому 10 хвилин, найбільша сумарна кількість балів сягає 30 балів, 26 балів та вище розцінюється, як норма (рисунок 2).

Trial Making test (TMT), так званий «тест прокладання шляху», виконували для дослідження зорово-

Таблиця 1

Критерії включення та виключення в дослідженні CORONARY

Критерії включення	Критерії виключення
<ul style="list-style-type: none"> • Вік понад 70 років • Захворювання периферичних артерій • Цереброваскулярна хвороба (гостре порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, стенози брахіоцефальних артерій > 70 %) • Ниркова недостатність • Вік понад 60 років з одним із критеріїв: • цукровий діабет інсулінозалежний або який потребує пероральної гіпоглікемічної терапії • ургентна ревазуляризація • фракція викиду < 35 % • тютюнокуріння протягом 1 року 	<ul style="list-style-type: none"> • Планування виконання операції не із серединної стернотомії • Відмова від підписання інформованої згоди • Потреба в проведенні супутніх кардіохірургічних втручань (клапанних або інших) • Протипоказання до проведення вінцевого шунтування на працюючому серці або в умовах ШК (артерії малого діаметра, кальцинована аорта, супракоронарний м'язовий місточок над ПМШГ лівої вінцевої артерії, кальциновані вінцеві артерії) • Повторне вінцеве шунтування • Потреба в екстремому вінцевому шунтуванні з приводу гемодинамічної нестабільності • Наявність супутнього життєво загрозливого захворювання, яке може обмежити тривалість життя менше ніж на 2 роки

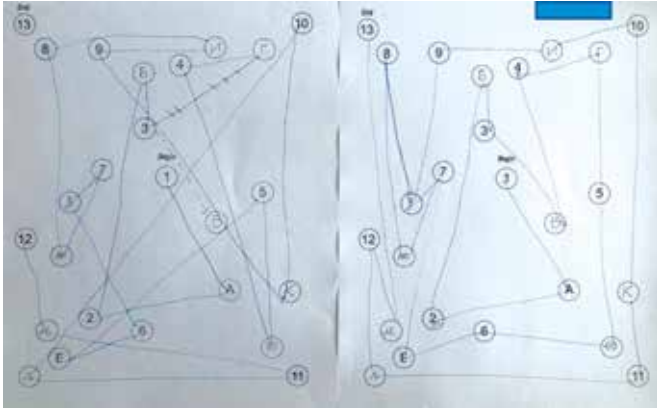


Рисунок 3. ТМТ пацієнта Т. до (тест не виконано) та після операції (тест виконано за 82")

пацієнт набирає > 85 балів, субклінічні розлади 80–85 балів, клінічні розлади < 80 балів (рисунок 4).

Аналіз тестування нейрокогнітивної функції рандомізованих пацієнтів представлений у таблиці 3.

У день операції комп'ютерна програма РКД випадково визначала метод хірургічної реваскуляризації міокарда. В умовах ШК прооперовано 5 (45,5 %) пацієнтів, вінцеве шунтування на працюючому серці виконано у 6 (54,5 %) випадках. Усім пацієнтам проведено повну реваскуляризацію, середня кількість шунтів становила $3,5 \pm 0,78$. Операція в умовах ШК проводилась з використанням кардіоплегічного розчину «Кустодіол», середній час ШК сягав $122,8 \pm 23,5$ хвилини, час перетискання аорти – $68,4 \pm 9,6$ хвилини.

Проводили моніторинг МВ-фракції креатинфосфокінази (МВ КФК) в 1-у та 2-у добу після операції, також фіксували максимальний рівень сироваткового креатиніну (sCr) після операції, так як в рамках CORONARY проводили субдослідження щодо гострої ниркової недостатності після вінцевого шунтування, яке показало ефективність методики працюючого серця [6]. У пацієнтів, які були прооперовані за методикою працюючого серця середній рівень МВ КФК у 1-у добу становив $54,2 \pm 24,1$ u/l, у 2-у добу – $41,2 \pm 16,06$ u/l, максимальний рівень sCr досягав $145,5 \pm 62,5$ мкмоль/л. У групі пацієнтів, прооперованих в умовах ШК, середній рівень МВ КФК у 1-у добу становив $65,2 \pm 23,6$ u/l, у 2-у добу – $45 \pm 13,2$ u/l, найбільше значення sCr – $164,6 \pm 85,1$ мкмоль/л.

У післяопераційному періоді пароксизм фібриляції передсердь виник у 4 (36,35 %) пацієнтів. В 1 (9,09 %) пацієнта на 5-у добу після вінцевого шунтування виникло фатальне гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом. Пацієнти були виписані в середньому на $8,5 \pm 2,7$ добу. Згідно з протоколом дослідження, стан пацієнтів контролювали щорічно в телефонному режимі. На жаль, 2 (18,18 %) пацієнти з

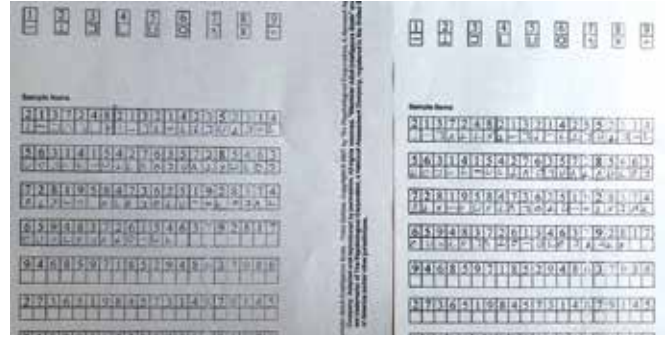


Рисунок 4. DSS пацієнта Т. до операції (65 символів) та при виписуванні (71 символ)

АР Крим випали із дослідження на 4-му році РКД. Закінчили дослідження та мали всі візити 8 (72,7 %) пацієнтів. В 1 (9,09 %) пацієнта виник рецидив стенокардії через 4 роки після вінцевого шунтування та йому було виконано повторне вінцеве шунтування. Узагальнені дані з рандомізації в Інституті представлені в таблиці 4.

За результатами участі Інституту в РКД у групі вінцевого шунтування в умовах ШК зареєстровано 1 (9,09 %) летальний випадок унаслідок ішемічного ГПМК. Повторне шунтування виконано 1 (9,09 %) пацієнту з групи реваскуляризації на працюючому серці. Ці результати підтверджують дані малих досліджень, які породжують дебати щодо ефективності методик вінцевого шунтування. Однак, за даними РКД CORONARY [1, 2], яке включало 4752 пацієнтів, із середнім терміном спостереження 4,8 року – не було суттєвих відмінностей між результатом вінцевого шунтування на працюючому серці та в умовах ШК (кінцева точка 23,1 % та 23,6 % відповідно) або в повторній вінцевій реваскуляризації, яка була проведена у 2,8 % пацієнтів у групі працюючого серця та у 2,3 % в умовах ШК ($p = 0,29$). П'ятирічні результати мультицентрового РКД CORONARY представлені в таблиці 5 [2].

Також у дослідженні оцінювали й економічну складову хірургічної реваскуляризації міокарда. Вторинний

Таблиця 3

Аналіз нейрокогнітивної функції пацієнтів, рандомізованих у дослідження, до операції ($n = 11$) та після неї ($n = 10$)

Нейрокогнітивний тест	Середній показник до операції ($n = 11$)	Середній показник після операції ($n = 10$)	Норма
МОСА	$25,6 \pm 2,23$	$26,8 \pm 2,74$	> 26 балів
TMT	$139 \pm 20,6$ "	$170 \pm 79,3$	< 75"
DSS test	$45,2 \pm 19,9$	$40,1 \pm 18,36$	> 85 балів

Таблиця 4

Дані пацієнтів НІССХ ім. М. М. Амосова, які були рандомізовані в дослідження CORONARY (n = 11)

№	Вік	Фактори ризику	ВШ в умовах ШК чи на ПС	№ уражених ВА/п шунтів	ФВ,%	Час ШК / перетискання аорти, хв	Пароксизми ФП після ВШ	Доба виписування після ВШ
1	57	ЦВХ тютюнокуріння	ШК	3/3	> 50	108' 63'	Так	11
2	61	ЦВХ ХХН	ПС	3/4	> 50	ПС	Ні	16
3	70	ЦВХ Вік ≥70 років, поточне тютюнокуріння	ШК	ОС/4	30	95' 65'	Ні	7
4	48	ХХН, тютюнокуріння в анамнезі	ПС	3/3	> 50	ПС	Так	8
5	62	ХХН, тютюнокуріння в анамнезі	ШК	3/4	> 50	123' 55'	Ні	8
6	65	ЦВХ, тютюнокуріння в анамнезі	ПС	3/4	> 50	ПС	Ні	7
7	66	Вік 60–69 років, ЦД 2-го типу, тютюнокуріння в анамнезі	ШК	ОС/4	> 50	123' 80'	Ні	7
8	63	ХХН	ПС	2/3	> 50	ПС	Ні	7
9	73	ХХН ЦД 2-го типу Вік > 70 років, тютюнокуріння	ПС	3/5 реВШ че- рез 4 роки	35–49	ПС	Так	7
10	64	Вік 60–69 років, ЦД 2-го типу, тютюнокуріння	ШК	3/3	> 50	165' 79'	Так	Фатальний інсульт на 5-у добу
11	63	Вік 60–69, ЦД 2-го типу	ПС	2/2	> 50	ПС	Ні	7

Примітка. ВШ – вінцеве шунтування; ВА – вінцеві артерії; ФП – фібриляція передсердь; ЦВХ – цереброваскулярна хвороба, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет, реВШ – повторне вінцеве шунтування, ОС – основний стовбур лівої вінцевої артерії; ПС – працююче серце.

Таблиця 5

Результати CORONARY через 5 років

Показник	ВШ на ПС (n = 2375)	ВШ в умовах ШК (n = 2377)	Коефіцієнт ризику (95 % CI)	p
Кінцева точка n (%) *	548 (23,1)	560 (23,6)	0,98 (0,87–1,10)	0,72
Смерть	346 (14,6)	322 (13,5)	1,08 (0,93–1,26)	0,30
Інфаркт міокарда	178 (7,5)	194 (8,2)	0,92 (0,75–1,13)	0,41
ГПМК	55 (2,3)	66 (2,8)	0,83 (0,58–1,19)	0,32
Ниркова недостатність, що потребує гемодіалізу	40 (1,7)	45 (1,9)	0,89 (0,58–1,37)	0,60
Повторна реваскуляризація[§]	66 (2,8)	55 (2,3)	1,21 (0,85–1,73)	0,29
Стентування	59 (2,5)	52 (2,2)	1,15 (0,79–1,66)	0,48
Вінцеве шунтування	9 (0,4)	4 (0,2)	2,27 (0,70–7,38)	0,17
Інше, n (%):				
серцево-судинна смерть**	237 (10,0)	230 (9,7)	1,04 (0,87–1,24)	0,69
повторна коронарографія	125 (5,3)	114 (4,8)	1,11 (0,86–1,43)	0,43
рецидив стенокардії	41 (1,7)	39 (1,6)	1,05 (0,68–1,63)	0,81
Первинний результат у популяції за протоколом – п/загальна кількість (%) ^{§§}	487/2148 (22,7)	499/2182 (22,9)	0,99 (0,87–1,12)	0,86

Примітка. * Кінцева точка: смерть, нефатальне порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, ниркова недостатність, що потребує гемодіалізу.

[§] Деяким пацієнтам було виконано і стентування, і шунтування.

** Смерть у перші 30 діб після операції розцінювалась як серцево-судинна.

^{§§} Популяція за протоколом включала пацієнтів, яким виконане вінцеве шунтування за випадковою методикою (тобто без переходу на іншу техніку ШК).

результат за загальний період спостереження – середня вартість у доларах США на пацієнта – також суттєво не відрізнявся між групою працюючого серця та ШК (15 107 та 14 992 доларів США відповідно; різниця між групами – 115 доларів США). Також не відзначено суттєвих відмінностей між групами щодо якості життя.

Висновки. За результатами участі Інституту в групі вінцевого шунтування в умовах ШК зареєстровано 1 (9,09 %) летальний випадок унаслідок ішемічного інсульту. Повторне шунтування через 4 роки виконано 1 (9,09 %) пацієнту із групи ревазуляризації на працюючому серці. Результати малочисельних груп породжують дебати щодо ефективності методик вінцевого шунтування. За результатами мультицентрового дослідження CORONARY частота смертності, виникнення ГПМК, інфаркту міокарда, ниркової недостатності, повторної ревазуляризації міокарда за 5 років спостереження не відрізнялась при вінцевому шунтуванні на працюючому серці та в умовах ШК.

Список використаних джерел

References

1. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1179-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301228>
2. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2359-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601564>
3. Novitzky D, Shroyer AL, Collins JF, McDonald GO, Lucke J, Hattler B, et al. A study design to assess the safety and efficacy of on-pump versus off-pump coronary bypass grafting: the ROOBY trial. *Clin Trials.* 2007;4(1):81-91. <https://doi.org/10.1177/1740774506075859>
4. Houliand K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, Rasmussen BS, Holme SJ, Schmidt TA, et al. The impact of avoiding cardiopulmonary by-pass during coronary artery bypass surgery in elderly patients: the Danish On-pump Off-pump Randomisation Study (DOORS). *Trials.* 2009;10:47. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-47>
5. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1189-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211666>
6. Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, Cuerden MS, Parikh CR, Coca SG, et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jun;311(21):2191-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4952>

Comparison of On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. Our experience of participation in the international study

Gogayeva O., Rudenko A., Lazoryshynets V.

National Amosov Institute of cardiovascular surgery of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Aim. To present our experience in the international, multicenter, randomized clinical trial CORONARY (CABG Off or On Pump Revascularization Study) in which on-pump and off-pump CABG was compared.

Materials and methods. Eleven patients who signed informed consent and matched at least 1 inclusion criterion according to the CORONARY study protocol were randomized in Institute site. All the patients completed the EuroQol-5D questionnaire and underwent neurocognitive tests (MOCA, DSS, Trial Making test).

Results. The mean age of the enrolled patients was 62.9 ± 6.2 years. All the patients (100%) had myocardial infarction (MI) in anamnesis, 4 (36.35%) patients had cerebrovascular disease (CVD), 5 (45.4%) patients had chronic kidney disease (CKD), and 4 (36.35%) had diabetes mellitus (DM). The average number of hemodynamically marked coronary artery stenoses was 2.45 ± 0.78 , the left main lesion was diagnosed in 2 (18.18%) cases. The severity of the patients' condition according to the ES II scale averaged $4.9 \pm 1.23\%$. Five (45.5%) patients underwent on-pump CABG, and off-pump CABG was performed in 6 (54.5%) cases. The average on-pump time was 122.8 ± 23.5 minutes; the aortic clamp time was 68.4 ± 9.6 minutes. The average number of grafts was 3.5 ± 0.78 . In the postoperative period, paroxysm of atrial fibrillation occurred in 4 (36.35%) patients. One (9.09%) patient had fatal ischemic stroke on day 5 after CABG. The patients were discharged on average within 8.5 ± 2.7 days. According to the study protocol, the condition of patients was monitored annually by telephone; 8 (72.7%) patients completed all visits. In 1 (9.09%) patient with recurrence of angina pectoris in 4 years after CABG we performed repeat CABG.

Conclusions. According to the Institute experience of participation in the CORONARY study, there was 1 (9.09%) death due fatal ischemic stroke in the on-pump CABG group. One (9.09%) patient from the off-pump CABG group had repeated CABG. These results of small studies are generating debates in terms of the effectiveness of CABG technique. In multicenter CORONARY trial the rate of mortality, stroke, myocardial infarction, kidney failure, repeated revascularization of myocardium during 5 years of follow-up was similar in on-pump and off-pump CABG patients groups.

Keywords: CAD, CABG, off-pump, on-pump, randomized trial, CORONARY, ES II, high risk patient, CKD, neurocognitive tests.

Стаття надійшла в редакцію 29.09.2020 р.