

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИИ КИСЛОРОДА ПО СРАВНЕНИЮ С ИНГАЛЯЦИЕЙ ВОЗДУХА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ AVOID (AIR VERSUS OXYGEN IN MYOCARDIAL INFARCTION)**

Источник: *Stub D., Smith K., Bernard S., et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction // Circulation – 2015. – Vol. 131. – P. 2143–2150.*

*Предпосылки к проведению исследования*

Со времени первого сообщения о дополнительном применении ингаляции кислорода у больных со стенокардией в 1900 г. кислородотерапия стала широко использоваться при начальном лечении больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Такая тактика основывалась на представлении о том, что дополнительное применение кислорода приведет к увеличению его доставки к ишемизированному миокарду и, следовательно, к уменьшению выраженности повреждения миокарда. Эти предположения подтверждались результатами лабораторных исследований и ранее выполненных клинических исследований, а также отчетливыми положительными эффектами гипербарической оксигенации и результатами клинических исследований по оценке эффектов внутривенного введения растворенного в воде кислорода. Однако результаты других исследований позволяли предположить отрицательный физиологический эффект дополнительного применения кислорода. Этот эффект проявлялся снижением коронарного кровотока, повышением сосудистого сопротивления коронарных артерий и повышенным образованием реактивных форм кислорода, которые способствуют сужению сосудов и развитию реперфузионных повреждений. Результаты относительно недавно опубликованного мета-анализа трех небольших рандомизированных клинических исследований (РКИ) позволяют предположить увеличение частоты развития неблагоприятных исходов при дополнительном применении кислорода. Позднее в ходе выполнения исследования по сравнительной оценке ингаляций воздушной смеси с высокой концентрацией кислорода и ингаляций с подбором концентрации кислорода у больных с предполагаемым острым инфарктом миокарда (ОИМ) свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между двумя тактиками применения кислородотерапии по влиянию на размер инфаркта миокарда (ИМ), который оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Следует отметить, что эффекты дополнительного применения кислородотерапии не изучались при использовании современного лечения ОИМпST, особенно при выполнении первичных чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧВКА).

В целом такие данные указывают на неопределенность мнения о целесообразности дополнительного применения кислородотерапии у больных с неосложненным ОИМ. Кроме того, следует отметить отсутствие определенного мнения по поводу кислородотерапии в качестве дополнительного подхода к лечению больных с нормальным насыщением артериальной крови кислородом в последнем варианте клинических рекомендаций по лечению больных с ОИМпST Американской ассоциации кардиологов. Несмотря на возможные нежелательные физиологические эффекты, кислородотерапию продолжают применять в качестве

дополнительного вмешательства почти у 90% больных с предполагаемым ОИМ.

*Цель исследования*

Сравнить влияние на размер ИМ тактики лечения больных с ОИМпST при нормальном насыщении кислородом артериальной крови с использованием кислородотерапии в качестве дополнительного вмешательства по сравнению с отсутствием кислородотерапии.

*Структура исследования*

Многоцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование, выполненное в Австралии; продолжительность наблюдения 6 мес.

*Больные*

Первоначально парамедики определяли приемлемость включения в исследование лиц с болями в грудной клетке. В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше с болями в грудной клетке, которые начались в течение предшествующих 12 ч, при наличии на электрокардиограмме (ЭКГ), зарегистрированной до госпитализации и оцененной парамедиками, признаков ОИМпST. Такой ИМ диагностировали при повышении сегмента ST от изоэлектрической линии на 0,1 мВ и более в 2 последовательных отведениях от конечностей или на 0,2 мВ и более в 2 последовательных грудных отведениях или вновь развившейся блокаде левой ножки пучка Гиса. Критерии исключения: насыщение артериальной крови кислородом менее 94% по данным пульсоксиметра; бронхоспазм, при котором в ходе применения кислородотерапии требуется использование сальбутамола с помощью небулайзера; применение кислородотерапии до рандомизации; нарушения сознания; предполагаемая транспортировка в стационар, не участвующий в исследовании. Больных, характеристики которых удовлетворяли критериям включения на догоспитальном этапе и которые были рандомизированно распределены в группу вмешательства, исключали из исследования, если после доставки в стационар по заключению врача у больного не подтверждался диагноз ОИМпST.

*Вмешательство*

Применяли блоковую рандомизацию с использованием закрытых пронумерованных заранее конвертов, которую выполняли в машине скорой помощи. Ингаляции кислорода как на догоспитальном этапе, так и после госпитализации, выполняли без использования слепого метода. В течение 6 мес всех больных наблюдали централизованно с помощью координатора, у которого не было информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики. Исследователи, анализировавшие основной показатель и результаты опроса по телефону через 6 мес после рандомизации, также не имели информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики.

В группе вмешательства кислород подавался парамедиками через маску со скоростью 8 л/мин. Такая терапия продолжалась до перевода больного из рентгеноперационной в кардиологическое отделение. У больных, распределенных в группу сравнения, ингаляции кислорода не применяли до тех пор, пока насыщение артериальной крови кислородом не снижалось до уровня менее 94%. Если такое снижение регистрировалось, кислород начинали подавать через носовую канюлю со скоростью 4 л/мин или с помощью маски со скоростью 8 л/мин для достижения насыщения артериальной крови кислородом до 94%. Все больные принимали 300 мг аспирина, который назначали парамедики. Решение о применении дополнительной антиагрегантной терапии, а также о выборе типа антикоагулянтной терапии и определенной тактики ЧВКА принимали по усмотрению лечащего врача (интервенционного кардиолога) в соответствии с протоколом, принятым в каждом лечебном учреждении. Образцы крови для анализа брали при включении больного в исследование, а затем каждые 6 ч в течение первых 24 ч, а в дальнейшем каждые 12 ч вплоть до 72 ч после госпитализации для оценки концентрации в ней кардиоспецифичного тропонина I (кС-ТнI) и креатинкиназы (КК). МРТ с контрастированием предполагалось выполнять у всех больных с подтвержденным ОИМпСТ, которые согласились на транспортировку в основной исследовательский центр для выполнения МРТ, если у них не было противопоказаний к такому исследованию.

Данные получали из историй болезни больных, а также специально разработанных для исследования электронных форм. В ходе выполнения исследования осуществляли ежедневную проверку данных обо всех рандомизированных больных; эти данные были получены на догоспитальном этапе и в период пребывания больного в стационаре. Их сопоставляли с данными об активации рентгеноперационной в каждом исследовательском центре.

#### *Критерии оценки/Клинические исходы*

Основной показатель: выраженность повреждения миокарда, которую оценивали по максимальной концентрации кС-ТнI и КК. Кроме того, измеряли площадь под кривой «концентрация–время» в течение 72 ч ( $AUC_{72}$ ) для концентраций кС-ТнI и КК в крови. Дополнительные показатели (измеряемые при выписке из стационара и через 6 мес после рандомизации): частота регрессирования подъема сегмента ST по данным ЭКГ, а также общая смертность; частота развития тяжелых осложнений заболевания сердца (смерть, повторный ИМ, выполнение повторной реваскуляризации и инсульт), а также размер ИМ по данным МРТ сердца, которую выполняли через 6 мес после рандомизации.

#### *Результаты*

Из 836 взрослых больных с болями в грудной клетке, которых предварительно обследовали, парамедиками были рандомизированы 638. Из них 50 больных в последующем были исключены из исследования: 35 — в связи с отклонениями от выполнения протокола на догоспитальном этапе, 14 — из-за отказа от участия в исследовании и 1 — вследствие повторного включения в исследование. После доставки в отделение неотложной помощи еще 118 больных были исключены из исследования по результатам обследования врачом и анализа данных ЭКГ, которые свидетельствовали о диагнозе, альтернативном ОИМпСТ. Оставшимся

470 больным, которые могли продолжать участие в исследовании, была выполнена неотложная коронарография. Данные об основном показателе были получены у 441 больного с подтвержденным ОИМпСТ: в группе вмешательства и в группе сравнения у 218 и 223 больных соответственно. Группы больных существенно не различались по исходным характеристикам и основным показателям жизнедеятельности. Оценка по шкале выраженности боли, а также потребность в применении наркотических анальгетиков и показатели гемодинамики были сходными в обеих группах. У 99,5% больных, распределенных в группу ингаляций кислорода, кислород подавался со скоростью 8 л/мин, в то время как лишь у небольшого количества больных (7,7%) в группе контроля кислород подавался через носовую канюлю со скоростью 4 л/мин до доставки в рентгеноперационную или после нее. Группы больных статистически значимо различались по степени насыщения артериальной крови кислородом в период выполнения вмешательства ( $p < 0,001$ ).

Продолжительность периода между развитием клинических проявлений ОИМ до выполнения чрескожного вмешательства на коронарной артерии (ЧВКА) была сходной в обеих группах: медиана продолжительности такого периода в группе вмешательства достигала 150,5 мин (межквартильный диапазон — МКД от 125 до 213,8 мин), а в группе сравнения — 162 мин (МКД от 130 до 240 мин;  $p = 0,09$ ). Группы больных существенно не различались по особенностям выполнения ЧВКА, включая коронарную артерию, кровоснабжающую зону инфаркта, по частоте использования определенного сосудистого доступа, аспирации тромба, применения ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa и имплантации стента.

У больных с подтвержденным диагнозом ОИМпСТ среднее геометрическое максимальной концентрации кС-ТнI в группе вмешательства достигало 57,4 мкг/л (при 95% ДИ от 48 до 68,6 мкг/л), а в группе сравнения — 48 мкг/л (при 95% ДИ от 39,6 до 58,1 мкг/л; отношение средних 1,20 при 95% ДИ от 0,92 до 1,56;  $p = 0,18$ ). Сходные результаты были получены и для показателя  $AUC_{72}$ . Результаты анализа повторных измерений свидетельствовали о том, что различия среднего геометрического для кС-ТнI между группами примерно на 20% было устойчивым по данным определения концентрации в разные моменты (значение  $p$  для взаимодействия между группой определенной тактики и временем определения концентрации составляло 0,93). Отношение средних концентраций кС-ТнI в группе вмешательства и в группе сравнения по данным анализа, выполненного без учета взаимодействия между группой определенной тактики и временем определения концентрации, было статистически высокозначимым, достигая 1,28 (при 95% ДИ от 1,04 до 1,56;  $p = 0,02$ ).

Отмечалось статистически значимое увеличение среднего геометрического максимальной концентрации КК в группе вмешательства по сравнению с группой сравнения: в группе вмешательства такой показатель достигал 1948 МЕ/л (при 95% ДИ от 1721 до 2205 МЕ), а в группе сравнения — 1543 МЕ (при 95% ДИ от 1341 до 1776 МЕ). Отношение среднего в группе вмешательства и в группе сравнения составляло 1,26 (при 95% ДИ от 1,05 до 1,52;  $p = 0,01$ ). Статистически значимые различия были отмечены по среднему геометрическому для  $AUC_{72}$ . Результаты анализа повторных

измерений были сходными с таковыми для концентрации  $\text{Kc-TnI}$ . Устойчивое увеличение на 20% среднего геометрического для максимальной концентрации  $\text{KK}$  в группе вмешательства по сравнению с группой сравнения независимо от времени определения концентрации оставалось статистически значимым даже в период его существенного снижения со временем (отношение среднего в группе вмешательства и группе сравнения составляло 1,20 при 95% ДИ от 1,05 до 1,38;  $p=0,007$ ). Отмечалась статистически высокозначимая связь между максимальной концентрацией  $\text{Kc-TnI}$  и  $\text{KK}$  ( $r=0,87$ ;  $p<0,001$ ) при сохранении сходной тенденции во всех подгруппах больных с определенными клиническими характеристиками.

Для выявления степени безопасности вмешательства оценивали частоту развития неблагоприятных клинических исходов в период пребывания в стационаре и в течение 6 мес наблюдения. До выписки из стационара в группе вмешательства и группе сравнения умерли 1,8 и 4,5% больных ( $p=0,11$ ). В группе вмешательства по сравнению с группой сравнения отмечалось увеличение частоты развития повторного ИМ во время пребывания в стационаре (у 5,5% и 0,9% больных соответственно;  $p=0,006$ ), а также частоты развития тяжелых аритмий, которые диагностировали при развитии устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии или предсердных тахикардий (у 40,4% и 31,4% больных соответственно;  $p=0,05$ ). В течение 6 мес наблюдения частота развития неблагоприятных клинических исходов между группами не различалась.

МРТ сердца через 6 мес после рандомизации в целом была выполнена у 139 больных (32%): в группе вмешательства и группе сравнения у 65 и 74 больных

соответственно. Исходные характеристики таких больных между группами статистически значимо не различались, как и характеристики больных, у которых МРТ не выполняли. Ни у одного больного не отмечалось признаков перенесенного ИМ в зоне, кровоснабжаемой двумя коронарными артериями, или развития рубцов миокарда неишемической природы. Размеры и фракция выброса левого желудочка были сходными в обеих группах. Медиана размера инфаркта в группе вмешательства была статистически значимо больше, чем в группе контроля: в группе вмешательства она достигала 20,3 г (МКД от 9,6 до 29,6 г), а в группе сравнения — 13,1 г (МКД от 5,2 до 23,6 г;  $p=0,04$ ). При представлении размера ИМ в виде его отношения к массе миокарда медиана размера инфаркта в группе вмешательства достигала 12,6% (МКД от 6,7 до 19,2%), а в группе сравнения — 9% (МКД от 4,1 до 16,3%;  $p=0,08$ ) при приближении отношения средней геометрической к уровню статистической значимости (1,38 при 95% ДИ от 0,99 до 1,92;  $p=0,06$ ). Результаты анализа свидетельствовали о статистически значимой связи между концентрациями  $\text{Kc-TnI}$  и  $\text{KK}$  в период развития ОИМ, который был критерием включения в исследование, и размером инфаркта по данным МРТ, выполненной через 6 мес после рандомизации.

#### Выводы

Ингаляции кислорода в качестве дополнительного вмешательства у больных с ОИМпST в отсутствие снижения насыщения артериальной крови кислородом могут увеличить выраженность повреждения миокарда в ранние сроки после развития ИМ и сопровождаются увеличением размера инфаркта по данным МРТ, выполненной через 6 мес после рандомизации.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ЗАМЕНЫ ВАРФАРИНА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ В ПЕРИОД ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ BRIDGE (BRIDGING ANTICOAGULATION IN PATIENTS WHO REQUIRE TEMPORARY INTERRUPTION OF WARFARIN THERAPY FOR AN ELECTIVE INVASIVE PROCEDURE OR SURGERY)

Источник: Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2015. Jun 22. [Epub ahead of print]

У больных с фибрилляцией предсердий (ФП), которые принимают варфарин, временное прекращение антикоагулянтной терапии в связи с плановой хирургической операцией или инвазивным вмешательством в отсутствие кратковременной замены варфарина низкомолекулярным гепарином было не менее эффективно для профилактики артериальных тромбоемболий (АТЭ), чем такая замена в период выполнения вмешательства, и приводило к снижению риска развития тяжелых кровотечений.

#### Предпосылки к проведению исследования

В течение длительного периода оставалось неясным, насколько необходима кратковременная замена варфарина низкомолекулярным гепарином (КЗВ

НМГ) в период выполнения плановых хирургических операций или других плановых инвазивных вмешательств у принимающих варфарин больных с ФП. Ежегодно такая тактика КЗВ НМГ применяется примерно у 1 больного из 6 с ФП, которые принимают варфарин. Прием варфарина обычно прекращают за 5 сут до предполагаемого вмешательства, чтобы уменьшить его противосвертывающее действие; после вмешательства прием варфарина возобновляют в момент, когда кровотечение, связанное с вмешательством, полностью остановлено, т.е. после возобновления терапии требуется 5–10 сут для достижения терапевтического эффекта варфарина. В период временного прекращения приема варфарина его кратковременная замена (обычно низкомолекулярным гепарином — НМГ),