

измерений были сходными с таковыми для концентрации Kc-TnI . Устойчивое увеличение на 20% среднего геометрического для максимальной концентрации 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 Kc-TnI и 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 Kc-TnI и 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),

может применяться с целью минимизации продолжительности периода, в течение которого не обеспечивается оптимальное снижение свертываемости крови с целью максимального снижения риска развития АТЭ, в частности инсульта, в период выполнения операции.

В ходе выполнения многих обсервационных исследований оценивали продолжительность периода и дозу НМГ, применяемого в качестве кратковременной замены варфарина. Однако не было ответа на самый главный вопрос о том, нужна ли вообще КЗВ НМГ при временном прекращении приема варфарина в период выполнения хирургического вмешательства. В отсутствие доказательной информации практические рекомендации о необходимости КЗВ НМГ недостаточно убедительны и существенно различаются. В связи с этим для оценки необходимости КЗВ НМГ у больных с ФП в период временного прекращения приема варфарина до и после выполнения хирургической операции или других инвазивных вмешательств было предпринято исследование *BRIDGE*.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных с ФП, принимающих варфарин, отказ от КЗВ НМГ по сравнению с КЗВ НМГ будет не менее эффективен для профилактики АТЭ и более эффективен для профилактики тяжелых кровотечений.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое было выполнено в США и Канаде; продолжительность наблюдения после выполнения вмешательства — 30 сут.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше с хронической (постоянной или пароксизмальной) формой ФП или трепетания предсердий, которые были подтверждены с помощью ранее зарегистрированной электрокардиограммы или зарегистрированных сигналов электрокардиостимулятора (в исследование допускалось включение больных с ФП, связанной с клапанными пороками сердца, включая митральные пороки). Для включения в исследование требовалось, чтобы больной в течение не менее 3 мес принимал варфарин с достижением терапевтического диапазона международного нормализованного отношения от 2 до 3, а также чтобы у него выполняли плановую хирургическую операцию или другое плановое инвазивное вмешательство, при котором требуется временное прекращение приема варфарина. Кроме того, у больного должен был быть хотя бы один из следующих факторов риска развития инсульта, включенных в шкалу *CHADS₂*: застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, возраст 75 лет или старше, сахарный диабет, а также ранее перенесенные инсульт, эмболия в сосуды большого круга кровообращения (ЭСББК) или преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК). Критерии исключения: имплантированный механический клапанный протез; инсульт, ЭСББК или ПНМК в течение предшествующих 12 нед; тяжелое кровотечение в течение предшествующих 6 нед; клиренс креатинина менее 30 мл/мин; содержание тромбоцитов в периферической крови менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ или предполагаемые хирургические вмешательства на сер-

дце, в полости черепа или на спинном мозге. Все больные подписывали информированное согласие.

Вмешательство

Больных рандомизированно распределяли в группу КЗВ НМГ с использованием далтепарина натрия (подкожно по 100 МЕ на 1 кг массы тела 2 раза в сут) или группу сравнения, в которой КЗВ НМГ не применяли (т.е. подкожно вводили плацебо). Такую тактику начинали применять за 3 сут до предполагаемого вмешательства и прекращали за 24 ч до начала вмешательства, а затем возобновляли после завершения вмешательства и продолжали еще в течение 5–10 сут. Применяли стратификационную рандомизацию с учетом исследовательского центра, которую выполняли либо с помощью интерактивной голосовой системы по телефону с бесплатным номером и кодами доступа, или с помощью доступа через Интернет. Исследуемые препараты предоставлялись в одинаковых флаконах.

После назначения исследуемого препарата применяли стандартный протокол предоперационного ведения больного. Прием варфарина прекращался за 5 сут до вмешательства, а исследуемый препарат (далтепарин или соответствующее плацебо) начинали вводить за 3 сут до вмешательства. Последнюю дозу далтепарина или плацебо применяли утром примерно за 24 ч до вмешательства. Прием варфарина возобновляли вечером того дня, в который было выполнено вмешательство, или на следующий день в обычной для больного дозе. Введение далтепарина или плацебо возобновляли через 12–24 ч после вмешательства, если его объем был небольшим (или оно сопровождалось низким риском развития кровотечения) и через 48–72 ч после вмешательства, если его объем был большим (или оно сопровождалось высоким риском развития кровотечения). Низкий или высокий риск развития кровотечения, связанного с вмешательством, оценивали с помощью специальной схемы, но окончательную оценку риска выполняли по усмотрению исследователя. После вмешательства исследуемый препарат вводили до тех пор, пока международное нормализованное отношение не достигало 2 или более. Наблюдение больных продолжали с помощью еженедельных контактов по телефону с последней оценкой через 30–37 сут после вмешательства. В каждом исследовательском центре тактику применения антиагрегантов определяли по усмотрению исследователя.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: частота развития АТЭ, включая инсульт (ишемический или геморрагический), ПНМК или ЭСББК в течение 30 сут после вмешательства. Основной показатель безопасности: частота развития тяжелых кровотечений в течение 30 сут после вмешательства. Дополнительные показатели эффективности: частота развития острого инфаркта миокарда (ИМ), тромбоза глубоких вен (ТГВ), эмболии легочной артерии (ЭЛА) и общая смертность. Дополнительный показатель безопасности: частота развития слабовыраженных кровотечений. Все оцениваемые неблагоприятные исходы подтверждались членами независимого комитета по подтверждению оцениваемых исходов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы применения определенной тактики. Все изучаемые неблагоприятные исходы оценивали через 27 сут после вмешательства.

Результаты

В целом в период с июля 2009 г. по декабрь 2014 г. в 108 исследовательских центрах, расположенных в США и Канаде, в исследование в целом были включены 1884 больных: в группу КЗВ НМГ и группу сравнения 934 и 950 больных соответственно. В целом средний возраст больных достигал 71,7 года; 73,4% составили мужчины; средняя масса тела больных достигала 95,8 кг. Средняя оценка по шкале *CHADS₂* (шкалу *CHADS₂* применяют для оценки риска развития инсульта у больных с ФП; диапазон оценки по шкале от 1 до 6 баллов; более высокой оценке по шкале соответствует более высокий риск развития инсульта) составляла 2,3 балла; у 38,3% больных оценка по шкале *CHADS₂* достигала 3 баллов или более. В целом аспирин или другие антиагреганты принимали 34,7% и 7,2% больных соответственно.

Из 1884 больных, включенных в исследование, у 1722 действительно было выполнено предполагаемое вмешательство, а у 162 его не проводили. Наиболее часто выполняли вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, органах грудной клетки, а также ортопедические вмешательства (у 44%, 17,2% и 9,2% больных соответственно). В целом у 89,4% больных объем выполненного в соответствии с заранее принятой классификацией вмешательства считался небольшим (имеющим низкий риск развития кровотечения). Однако риск развития кровотечения оценивался исследователем в исследовательском центре как низкий только у 69,1% больных.

Среднее число введенных доз исследуемого препарата до и после вмешательства составляло $5 \pm 1,1$ и $16 \pm 7,9$ соответственно. Средняя доза далтепарина, вводимого подкожно 2 раза в сут, достигала 9093 ± 2240 МЕ. Степень соблюдения предписанного режима применения исследуемых препаратов, которую рассчитывали в процентах от максимальной в соответствии с протоколом исследования вводимой дозы (до и после вмешательства), достигала 86,5% и 96,5% соответственно.

Из 1884 больных, включенных в исследование, у 71 оценить изучаемые клинические исходы было невозможно в связи с досрочным прекращением участия в исследовании. Таким образом, в анализ были включены данные о 1813 больных. В группе сравнения и группе КЗВ НМГ частота развития АТЭ достигала 0,4% и 0,3% соответственно (среднее различие между группами достигало 0,1% при 95% ДИ от -0,6 до 0,8%;

$p=0,01$ для анализа, выполненного в целях проверки гипотезы о том, что отсутствие КЗВ НМГ будет не менее эффективно, чем КЗВ НМГ; $p=0,73$ для анализа, выполненного в целях проверки гипотезы о том, что отсутствие КЗВ НМГ будет более эффективно, чем КЗВ НМГ). По данным анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, частота развития АТЭ в группе сравнения и группе КЗВ НМГ составляла 0,3% и 0,4% соответственно (среднее различие между группами составляло 0 при 95% ДИ от -0,7 до 0,7%; $p=0,006$ для анализа, выполненного в целях проверки гипотезы о том, что отсутствие КЗВ НМГ будет не менее эффективно, чем КЗВ НМГ). В подгруппе больных, у которых развилась АТЭ, средняя оценка по шкале *CHADS₂* достигала 2,6 балла (диапазон от 1 до 4 баллов), причем 5 случаев АТЭ из 7 развились после вмешательства, объем которых считался небольшим. Медиана продолжительности периода до развития АТЭ после выполнения вмешательства составляла 19 сут (межквартильный диапазон от 6 до 23 сут).

Тяжелые кровотечения в группе сравнения и группе КЗВ НМГ развились у 1,3% и 3,2% больных соответственно, что указывало на статистически значимое преимущество отказа от КЗВ НМГ по сравнению с КЗВ НМГ по частоте развития тяжелых кровотечений (ОР=0,41 при 95% ДИ от 0,20 до 0,78; $p=0,005$). Ни в одном случае тяжелое кровотечение не было смертельным. В отсутствие КЗВ НМГ риск развития был статистически значимо меньше, чем при КЗВ НМГ (частота развития таких кровотечений составляла 12% и 20,9% соответственно; $p<0,001$). Медиана продолжительности периода до развития тяжелого кровотечения после выполнения вмешательства достигала 7 сут (межквартильный диапазон от 4 до 18 сут).

Не было отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития острого ИМ, ТГВ и ЭЛА, а также по общей смертности.

Выводы

У больных с ФП, которые принимают варфарин, временное прекращение антикоагулянтной терапии в связи с плановой хирургической операцией или инвазивным вмешательством в отсутствие КЗВ НМГ было не менее эффективно, чем такая замена в период выполнения вмешательства для профилактики АТЭ, и приводило к снижению риска развития тяжелых кровотечений.