

ТАКТИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНИВШИМСЯ КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *CULPRIT-SHOCK (CULPRIT LESION ONLY PCI VERSUS MULTIVESSEL PCI IN CARDIOGENIC SHOCK)*

Источник: Thiele H., Akin I., Sandri M., et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. N Engl J Med 2017; 377: 2419–2432.

Предпосылки к проведению исследования

Известно, что смертность больных с кардиогенным шоком (КШ), обусловленным инфарктом миокарда (ИМ), может быть снижена за счет ранней реваскуляризации, преимущественно с помощью чрескожного вмешательства (ЧВ) с целью восстановления кровотока в коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (КАКЗИ). Примерно у 80% больных с КШ имеется коронарная болезнь сердца (КБС) с поражением нескольких коронарных артерий (КА); причем смертность в таких случаях при поражении многих КА выше, чем при поражении одной КА. Имеются противоречивые данные о роли немедленного выполнения ЧВ во всех участках клинически значимого стеноза нескольких КА, не кровоснабжающих зону инфаркта (не-КАКЗИ); причем по информации, имеющейся у авторов данного исследования, в рандомизированные клинические исследования, которые были посвящены такой проблеме, не включали больных с КШ.

Имеется несколько теоретических аргументов в пользу тактики немедленного выполнения ЧВ во всех КА, в которых имеются клинически значимые стенозы и хроническая тотальная окклюзия (ХТО), в дополнение к восстановлению кровотока в КАКЗИ, особенно у больных с КШ. К таким аргументам в первую очередь относится возможное улучшение перфузии и функции миокарда в целом. Однако немедленное ЧВ во многих КА может приводить к дополнительному риску, в частности, обусловленному усугублением ишемии, перегрузкой объемом и ухудшением функции почек вследствие введения более высокой дозы контрастного вещества. Имеющиеся данные, которые были получены в ходе выполнения нерандомизированных исследований, включавших больных с КШ, позволяли предположить увеличение смертности в ранние сроки наблюдения после немедленного ЧВ на многих КА по сравнению с ЧВ только на КАКЗИ. В соответствии с клиническими рекомендациями следует различать больных в зависимости от стабильности гемодинамики. В европейских рекомендациях учитывается возможность немедленного ЧВ в не-КАКЗИ у больных с КШ. В американских рекомендациях специфичная для такой ситуации тактика не рассматривается. Однако недавно американские эксперты в критериях приемлемости определенной тактики указали на допустимость немедленного выполнения реваскуляризации в области кровоснабжения не-КАКЗИ при устойчивом КШ после реваскуляризации миокарда в области КАКЗИ.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что выполнение ЧВ в КАКЗИ с возможностью поэтапной реваскуляризации миокарда в области кровоснабжения не-КАКЗИ приведет к более благоприятным клиническим исходам по сравнению с немедленной реваскуляризацией с помощью ЧВ в нескольких не-КАКЗИ у пациентов

с коронарной болезнью сердца (КБС) и острым ИМ, осложнившимся КШ.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование, выполненное в Европе, включавшее больных острым ИМ с подъемом сегмента или острым ИМ без подъема сегмента ST, осложнившимся КШ, у которых предполагалась ранняя реваскуляризация с помощью чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) и выявлялся участок поражения в КАКЗИ.

Больные

В исследование включали больных острым ИМ, осложнившимся КШ. Кроме того, для включения в исследование требовалось, чтобы у больных предполагалось выполнение ранней реваскуляризации с помощью ЧВКА, а также имелись поражение нескольких КА (т.е. при поражении не менее 2 крупных КА диаметром 2 мм и более, в которых имеется сужение более 70% от диаметра их просвета) и выявляемое поражение в КАКЗИ. Критерии диагноза КШ включали уровень систолического артериального давления менее 90 мм рт.ст., который сохранялся в течение более 30 мин, или применение катехоламинов с целью поддержания уровня систолического артериального давления не менее 90 мм рт.ст., а также клинические признаки застоя в легких и нарушения перфузии органов, проявляющегося хотя бы одним из таких признаков, как нарушение психического состояния, холодные и липкие кожные покровы тела и конечностей, олигурия с выделением менее 30 мл мочи в час или концентрация лактата в крови более 2 ммоль/л.

Критерии исключения: реанимационные мероприятия в течение более 30 мин; отсутствие спонтанных сокращений сердца; предполагаемое тяжелое нарушение функции головного мозга со стойким расширением зрачков; наличие показаний к выполнению первичного неотложного коронарного шунтирования; КБС с поражением одной КА; механическая причина кардиогенного шока; развитие КШ ранее чем за 12 ч до рандомизации; возраст старше 90 лет; некардиогенный шок; массивная эмболия легочной артерии; указание на тяжелую почечную недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или наличие других сопутствующих заболеваний, связанных со снижением предполагаемой продолжительности жизни до менее 6 мес. Больных, характеристики которых делали неприемлемой рандомизацию, включали в проспективный регистр *CULPRIT-SHOCK*.

Вмешательство

Рандомизацию проводили централизованно, сразу после выполнения диагностической ангиографии с помощью размещенной в Интернете программы с использованием перемещенных блоков по 4–6 больных в каждом блоке и стратификацией с учетом иссле-

довательского центра. Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу одной из двух тактик начальной ревазуляризации: группу изолированного ЧВ только в КАКЗИ с возможностью поэтапной ревазуляризации не-КАКЗИ (группа ЧВ КАКЗИ) и группу немедленного выполнения ЧВ во многих КА (группа ЧВ не-КАКЗИ). У всех больных вначале выполняли ЧВ в пораженном участке КАКЗИ с использованием стандартного начального вмешательства. У больных группы ЧВ КАКЗИ в момент первого ЧВКА не осуществляли вмешательство во всех других пораженных участках КА. В ходе выполнения исследования поддерживали тактику поэтапной ревазуляризации с учетом наличия остаточных изменений КА, которые могли вызывать ишемию (оценка таких изменений включала неинвазивные нагрузочные пробы или изменение фракционного резерва кровотока — ФРК), а также симптомов ишемии и результатов оценки клинического состояния и неврологических симптомов. В группе ЧВ не-КАКЗИ выполняли ЧВ во всех крупных КА, в которых имелось сужение более 70% от диаметра их просвета. В ходе выполнения ЧВКА в группе не-КАКЗИ были предприняты также попытки реканализации полных хронических окклюзий КА в острой фазе ИМ; причем в таких случаях допустимая максимальная доза контрастного вещества достигала 300 мл.

В ходе проведения исследования допускалось применению любых других терапевтических вмешательств, независимо от распределения больных в группу определенной тактики. Особенно это касалось применения устройств для механической поддержки гемодинамики, которые использовались по усмотрению врача, выполняющего ЧВКА. Дальнейшее лечение больного проводилось в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в соответствии с общепринятыми подходами к интенсивной терапии. В случае решения о необходимости применения терапии, замещающей функцию почки, указывали метод такой терапии, ее продолжительность, а также показания к ее началу.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель: общая смертность и частота развития тяжелой почечной недостаточности, при которой требовалось применение терапии, замещающей функцию почки, в течение 30 дней после рандомизации. Применение терапии, замещающей функцию почки (гемодиализ, гемофильтрация или гемодиализация), учитывали для лечения таких осложнений, которые не устранялись другими методами, — перегрузка объемом, гиперкалиемия (концентрация калия в крови более 6 ммоль/л), тяжелая уремия (концентрация мочевины в крови более 8,3 ммоль/л) или устойчивый тяжелый метаболический ацидоз (рН менее 7,2 ммоль/л).

Дополнительные клинические показатели включали отдельные компоненты основного показателя, а также частоту развития повторного ИМ, повторной госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности и повторной ревазуляризации. Другие дополнительные показатели включали продолжительность периода до стабилизации гемодинамики, частоту использования катехоламинов и продолжительность их применения, а также продолжительность пребывания в ОИТ, оценку по шкале *Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II)* и частоту применения искусственной вентиляции легких и ее продолжительность. Оценка повреждения почек и сердца в ходе

наблюдения выполняли с помощью таких показателей, как расчетный клиренс креатинина, концентрация в крови креатинкиназы и тропонина. Частоту успешных вмешательств учитывали как дополнительный показатель, критерии которого заранее не были точно определены, поэтому о результатах такого анализа авторы не сообщали.

Безопасность оценивали с помощью таких показателей безопасности, как частота кровотечений, которую диагностировали при развитии кровотечений 2, 3 или 5-го типа в соответствии с классификацией консорциума академических исследователей (*BARC — Bleeding Academic Research Consortium*; причем в соответствии с такой классификацией 2-му типу соответствует любое явное клинически значимое кровотечение; 3-му типу — кровотечение, при котором отмечается снижение концентрации гемоглобина более чем на 3 г/дл или требуется переливание крови, развивается тампонада сердца или внутричерепное кровоизлияние или кровоизлияние в глаз; 5-му типу — смертельное кровотечение), а также частота развития инсульта.

Результаты

С апреля 2013 г. по апрель 2017 г. в целом в 83 исследовательских центрах Европы были обследованы 1075 больных с КШ и 706 (65,6%) были рандомизированно распределены в группу ЧВ КАКЗИ ($n=351$) или группу ЧВ не-КАКЗИ ($n=355$). Доступные для анализа данные в группе КАКЗИ и группе ЧВ не-КАКЗИ были получены у 344 и 342 больных соответственно. Исходные характеристики больных существенно не различались между группами.

У 12,5% больных, распределенных в группу ЧВ КАКЗИ, были выполнены вмешательства не только в КАКЗИ. Поэтапная ревазуляризация была выполнена у 17,7% больных, первоначально распределенных в группу ЧВ КАКЗИ. У 9,4% больных, первоначально распределенных в группу ЧВ не-КАКЗИ, было выполнено вмешательство только на КАКЗИ. Группы больных статистически значимо не различались по степени кровотока в КА по классификации *TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)* как до, так и после ЧВКА. В группе ЧВ КАКЗИ по сравнению с группой ЧВ не-КАКЗИ у большего числа больных была выполнена аспирационная тромбэктомия. В группе не-КАКЗИ по сравнению с группой ЧВ КАКЗИ в целом были статистически значимо больше доза контрастного вещества, а также продолжительность флюороскопии. Не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте применения дополнительной терапии или устройств для механической поддержки гемодинамики. У большинства больных применялось несколько антиагрегантов и антикоагулянтов, включая аспирин, ингибиторы рецепторов P2Y₁₂, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов P_{1b}/III_a и нефракционированный гепарин.

Контакт был потерян с 1 больным в группе ЧВ не-КАКЗИ до завершения периода наблюдения в течение 30 сут. Таким образом, в анализ основного и дополнительных показателей были включены данные о 344 больных группы КАКЗИ и 341 больном группы ЧВ не-КАКЗИ.

Через 30 сут частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель общей смертности и частоты применения терапии, замещающей функцию почки, в группе ЧВ

КАКЗИ была статистически значимо меньше, чем в группе ЧВ не-КАКЗИ (45,9% и 55,4% соответственно; $OR=0,83$ при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p=0,01$). Результаты анализа основного показателя, выполненного в зависимости от реально применявшейся тактики, были сходными с результатами анализа, выполненного исходя из допущения, что у всех больных применялась тактика в соответствии с результатами рандомизации. По данным анализа, выполненного в зависимости от реально применявшейся тактики, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в группе ЧВ КАКЗИ и группе ЧВ не-КАКЗИ составляла 44,8% и 55,1% соответственно ($OR=0,81$ при 95% ДИ от 0,69 до 0,96; $p=0,01$), а по данным анализа, выполненного исходя из реально применявшейся тактики, такая частота достигала 46% и 55,1% соответственно ($OR=0,83$ при 95% от 0,72 до 0,97; $p=0,02$). Данные запланированного анализа в подгруппах свидетельствовали об устойчивых результатах во всех подгруппах.

Смертность от любой причины в группе КАКЗИ была статистически значимо меньше, чем в группе ЧВ не-КАКЗИ (43,3% и 51,6% соответственно; $OR=0,84$ при 95% ДИ 0,72 до 0,98; $p=0,03$). Частота применения терапии, замещающей функцию почки, статистически значимо не различаясь между группой ЧВ КАКЗИ и группой ЧВ не-КАКЗИ (11,6% и 16,4% соответственно;

$OR=0,71$ при 95% ДИ от 0,49 до 1,03; $p=0,07$). Группы статистически значимо не различались по частоте развития повторного ИМ, повторной госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности, а также по частоте развития кровотечения и инсульта. Не отмечалось также статистически значимых различий между группами и по продолжительности периода до стабилизации гемодинамики, частоте использования катехоламинов и продолжительности такой терапии, продолжительности пребывания в ОИТ, частоте использования искусственной вентиляции легких и продолжительности ее выполнения. Не было и статистически значимых различий между группами по оценке по шкале SAPS-II. В 2 группах были сходными такие показатели, как клиренс креатинина и концентрация в крови лактата, тропонина и креатинкиназы.

Выводы

У больных с КБС, имеющих поражение нескольких КА, и острым ИМ, осложнившимся КШ, комбинированный показатель общей смертности и частоты развития тяжелой почечной недостаточности, при которой требовалось применение терапии, замещающей функцию почки, был меньше в группе тактики начального ЧВ в КАКЗИ по сравнению с группой немедленного выполнения ЧВ во многих КА.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ORBITA (OBJECTIVE RANDOMISED BLINDED INVESTIGATION WITH OPTIMAL MEDICAL THERAPY OF ANGIOPLASTY IN STABLE ANGINA)

Источник: Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 31–40.

Предпосылки к проведению исследования

Первоначально чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) были внедрены в клиническую практику для лечения стенокардии. Ежегодно в мире выполняют более 500 000 вмешательств для лечения стенокардии. Данные, полученные в ходе выполнения исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), включавшего больных со стабильным течением коронарной болезни сердца (КБС), свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой ЧВКА и группой контроля по влиянию на риск развития инфаркта миокарда и смерти. Результаты мета-анализов были сходными. Устранение стенокардии остается основным показанием к выполнению ЧВКА у больных со стабильным течением КБС. В соответствии с клиническими рекомендациями применение противоишемической терапии считается тактикой первого ряда, а выполнение ЧВКА рассматривается как дополнительное вмешательство для многих больных, у которых сохраняются клинические симптомы.

Результаты открытых рандомизированных клинических исследований свидетельствовали о статистически значимом увеличении продолжительности переносимости нагрузки (ППН), прекращении приступов стенокардии и улучшении качества жизни за счет

выполнения ЧВКА. Однако ответная реакция на вмешательство, оцениваемая по изменению клинических симптомов, имеет субъективный характер, и может отражать как истинный эффект вмешательства, так и эффект плацебо. Более того, в ходе выполнения открытого исследования были получены данные о том, что отсутствие у больных, рандомизированных в группу ЧВКА, предположений о преимуществах ЧВКА могло влиять на сообщение о клинических симптомах (а также на интерпретацию таких симптомов лечащими врачами) и обуславливало искусственно увеличение частоты незапланированных госпитализаций в группе контроля.

Известно, что эффект плацебо более выражен у инвазивных вмешательств по сравнению с неинвазивными. В отсутствие слепого метода выраженность величины эффекта ЧВКА, оцениваемого с помощью клинических показателей, может оказаться завышенной в связи с добавлением эффекта плацебо к истинному физиологическому эффекту вмешательства. Во всех выполненных ранее исследованиях как исследователи, так и больные имели информацию о результатах распределения в группы определенной тактики.

Прежде чем предлагать больному инвазивное вмешательство с целью уменьшения выраженности