

Сравнение эффективности применения адреналина и норадреналина при кардиогенном шоке, развившемся после острого инфаркта миокарда: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования

Источник: Levy B., Clere-Jehl R., Legras A., et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2018; 72(2): 173–182

Предпосылки к проведению исследования

Смертность больных с кардиогенным шоком (КШ), развившимся вследствие острого инфаркта миокарда (ОИМ), остается высокой даже в случае раннего выполнения реваскуляризации. Сосудосуживающие препараты (ССП) назначают примерно 90% больных с КШ, что в клинических рекомендациях США и Европы соответствует классу рекомендаций II и уровню доказательности C. Основанием для использования ССП при тяжелом КШ служит тот факт, что у многих больных имеет место определенная связь между кровотоком в органах-мишенях и уровнем артериального давления (АД), причем низкий уровень АД связан с повышенным риском смерти. Однако такие рекомендации в большинстве случаев отражали мнение экспертов в связи с отсутствием результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) по сравнению эффектов применения разных ССП у больных с КШ. Результаты анализа данных о больных с КШ ($n=280$), которые были включены в РКИ по сравнительной оценке эффектов применения допамина и норадреналина, свидетельствовали о том, что применение допамина сопровождалось увеличением смертности в течение 28 сут по сравнению с использованием норадреналина и привело к продолжающемуся снижению частоты применения допамина по таким показаниям.

Норадреналин и адреналин в настоящее время представляют собой наиболее часто употребляемые в клинической практике ССП. Результаты исследований по сравнительной оценке эффективности применения адреналина и норадреналина у больных с септическим шоком свидетельствовали об отсутствии различий между ними по частоте развития неблагоприятных исходов. Применение норадреналина в остром периоде КШ ишемической природы приводит к благоприятному влиянию на функцию миокарда. Напротив, применение адреналина может привести к увеличению сердечного индекса (СИ) и способствовать очень быстрой доставке доступных питательных веществ к сердцу за счет образования лактата. Результаты двух ретроспективных исследований в дальнейшем позволяли предположить, что применение адреналина может оказывать отрицательное влияние, которое сопровождалось более выраженным увеличением биомаркеров повреждения сердечно-сосудистой системы у больных с КШ. Более того, несмотря на такие возможные отрицательные эффекты, адреналин продолжает использоваться при наиболее тяжелых формах КШ, развившегося вследствие ОИМ. Однако ни один из указанных эффектов не изучался проспективно в такой клинической ситуации. В соответствии с недавно опубликованным согласованным мнением экспертов Американской ассоциации кардиологов рекомендуется выполнение РКИ с целью установления оптимального ССП у больных с КШ.

Цель исследования

Сравнить эффективность применения адреналина и норадреналина по влиянию на гемодинамику, а также переносимость таких препаратов у боль-

ных с КШ, обусловленным ОИМ, которым выполняли чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА).

Структура исследования

Многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, которое было выполнено в 9 отделениях интенсивной терапии (ОИТ), расположенных во Франции в период с сентября 2011 г. по август 2016 г.; максимальная продолжительность наблюдения составила 60 сут.

Больные

В исследование включали больных старше 18 лет, характеристики которых удовлетворяли следующим критериям: 1) КШ вследствие ОИМ, по поводу которого было выполнено успешное ЧВКА; 2) уровень систолического АД менее 90 мм рт.ст. или среднего артериального давления (AD_{cp}) менее 65 мм рт.ст. в отсутствие применения ССП или потребности в применении ССП в связи с артериальной гипотонией; 3) СИ менее $2,2 \text{ л/мин/м}^2$ в отсутствие применения ССП или препаратов с положительным инотропным действием (ППИД); 4) давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) более 15 мм рт.ст. или эхокардиографические признаки высокого давления в легочной артерии (ЛА); 5) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% в отсутствие применения вмешательств, направленных на улучшение сократительной способности миокарда (такой критерий не учитывался в случае применения допамина, норадреналина, адреналина, добутамина или милринона); 6) наличие хотя бы одного из признаков гипоперфузии тканей (например, мраморность кожных покровов, олигурия, повышенная концентрация лактата в крови, измененное сознание); и 7) установленный катетер в ЛА. В случае применения ССП до рандомизации введение исследуемого препарата должно было начинаться не позднее 6 ч после начала применения ССП без использования слепого метода. Критерии исключения: шок другой этиологии, наличие экстренных показаний к поддержанию жизни с помощью экстракорпоральных методов (ПЖЭМ), возраст моложе 18 лет; остановка кровообращения, сопровождающаяся ранними признаками аноксии мозга, сепсис, токсическая и обструктивная кардиомиопатия, отсутствие медицинского страхования больного, отсутствие у взрослого больного правовой защиты, мнение лечащего врача об умирании больного. (Умирание определялось по наличию признаков неизбежной смерти в отсутствие возможности каких-либо терапевтических вмешательств).

Вмешательство

Рандомизацию выполняли с помощью компьютера с использованием блоковой рандомизации по 4 блока и стратификации в зависимости от определенного ОИТ. Шприцы с норадреналином и адреналином готовил фармацевт *ex tempore*. Каждый шприц затем был маркирован с указанием только идентификационного

номера больного. Врачи, медицинские сестры и персонал исследовательских центров не имели информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики.

Дозы ССП увеличивали на 0,02 мкг/кг/мин (или быстрее в случае необходимости). Целевое АД_{ср} составляло от 65 до 70 мм рт.ст. При включении в исследование (час 0) содержимое шприца, заполненного исследуемым ССП с использованием слепого метода, добавляли к вводимому без использования слепого метода ССП и при повышении АД_{ср} медицинская сестра уменьшала дозу ССП, вводимого без использования слепого метода, и затем прекращала его введение.

Возможность стойкого прекращения введения ССП рассматривалась через 24 ч после достижения стабильности гемодинамики в отсутствие введения ССП. Если в течение этого периода АД_{ср} снижалось до уровня, соответствующего диапазону от менее 65 до 70 мм рт.ст., введение исследуемого препарата возобновляли. После этого при клинической необходимости вводили ССП без использования слепого метода. В случае невозможности достичь АД_{ср}, соответствующего диапазону от 65 до 70 мм рт.ст. или в случае развития аритмий, устойчивых к терапии в период применения исследуемого препарата, лечащий врач мог перевести больного на применение ССП без использования слепого метода. Все другие типы лечения назначались по усмотрению лечащего врача.

При обследовании в час 0 (рандомизация), час 2, час 4, час 6, час 12, час 24, час 48 и час 72 регистрировали основные показатели жизнедеятельности, систолическое АД, диастолическое АД, АД_{ср}, частоту сердечных сокращений (ЧСС), давление в правом предсердии, систолическое давление в ЛА, диастолическое давление в ЛА, среднее давление в ЛА, ДЗЛА, степень насыщения смешанной венозной крови кислородом (SVO₂), СИ, ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии, газовый состав артериальной и смешанной венозной крови, концентрацию лактата в артериальной крови, а также учитывали применяемые дозы ССП (суммарные и максимальные). Биологические показатели, результаты микробиологического исследования и данные о применяемых антибиотиках отмечали для первых 7 сут и затем через 14, 21 и 28 сут.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель эффективности и безопасности: изменение СИ. Основной показатель безопасности: частота развития устойчивого к лечению КШ. Устойчивый к лечению КШ диагностировали при наличии стойкой артериальной гипотонии, гипоперфузии органов-мишеней и гиперлактатемии, а также при применении высоких доз ППИД и ССП.

Дополнительные показатели эффективности: изменение других показателей гемодинамики, индекс мощности сердца (ИМС), частота применения ППИД, концентрация лактата в крови и клиренс лактата, концентрация биомаркеров и изменение оценки по шкале SOFA в течение первых 72 ч.

При оценке безопасности специально оценивали частоту развития таких аритмий, как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и фибрилляция предсердий.

Результаты

Из 163 обследованных больных 106 больных не были включены в исследование преимущественно в связи с наличием признаков умирания ($n=34$), отме-

чена остановка кровообращения, сопровождающаяся ранними признаками аноксии мозга ($n=30$) и ранними признаками потребности ПЖЭМ ($n=22$). В целом в исследование были включены 57 больных: в группу адреналина и группу норадреналина 27 больных и 30 больных соответственно. За исключением различий по половому составу, между двумя группами не было существенных различий. До включения в исследование были успешно реанимированы после остановки кровообращения в группе адреналина и группе норадреналина 41% и 60% больных соответственно ($p=0,19$). При включении в исследование у 98% больных выполняли искусственную вентиляцию легких.

У всех включенных в исследование больных была выполнена успешная неотложная реваскуляризация миокарда с помощью ЧВКА, которое приводило к концу проведения вмешательства к достижению кровотока, соответствующего 3-й степени по классификации TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*). Группы не различались по частоте применения ССП. Баллон для внутриаортальной баллонной контрпульсации после выполнения ЧВКА в группе адреналина и группе норадреналина был установлен у 59% и 50% больных соответственно ($p=0,60$). Ни у одного больного не отмечено развитие механических осложнений ОИМ.

По данным анализа, выполненного исходя из допущения, что у всех больных применяли назначенное лечение, и с учетом данных об умерших больных или больных, у которых потребовалась имплантация устройств для ПЖЭМ, как наименее благоприятных исходов, основной показатель эффективности (изменение СИ) статистически значимо не различался между «группой адреналина» и «группой норадреналина» ($p=0,43$). Однако по данным, полученным в час 2 и час 4, отмечалось кратковременное увеличение СИ в «группе адреналина» по сравнению с «группой норадреналина» ($p=0,011$ и $0,036$ соответственно). Однако в «группе адреналина» по сравнению с «группой норадреналина» отмечалось статистически значимое увеличение основного показателя безопасности (частота развития устойчивого к лечению шока): такие исходы отмечались у 37% и 7% больных соответственно ($p=0,011$). Учитывая увеличение частоты развития устойчивого к лечению шока в «группе адреналина», члены комитета по наблюдению за данными и безопасностью приняли решение о досрочном прекращении исследования. Следует отметить, что при планировании исследования такой неблагоприятный исход не предполагалось оценивать в качестве основного показателя безопасности. Однако в ходе выполнения исследования систематически следили за развитием устойчивого к лечению шока и стали тщательно оценивать после получения от группы наблюдателей информацию о непредполагаемом увеличении частоты развития такого исхода в течение первого года после начала исследования. Следовательно, несмотря на то, что указанный исход не был определен до начала исследования, он был определен в ходе выполнения исследования.

Дозы исследуемых препаратов, которые необходимо было вводить для достижения АД_{ср} 70 мм рт.ст., в «группе адреналина» и «группе норадреналина» составляли $0,7 \pm 0,5$ и $0,6 \pm 0,7$ мкг/кг/мин соответственно ($p=0,66$). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по продолжительности применения ССП ($p=0,15$), дозам ССП в различные моменты

(с часа 0 до часа 72; $p=0,66$), а также по максимальной дозе ССП ($p=0,79$). Изменение систолического АД, диастолического АД и АД_{ср} в течение первых 3 дней после начала исследования были сходными в обеих группах ($p=0,11$; $0,13$ и $0,80$ соответственно).

В «группе адреналина» статистически значимо увеличивалась ЧСС, в то время как в «группе норадреналина» ЧСС статистически значимо не изменялась ($p=0,031$ для сравнения между группами). Не отмечалось и статистически значимых различий между группами по изменению индекса ударного объема и ИМС ($p=0,25$ и $0,064$ соответственно). Двойное произведение (косвенный показатель потребления миокардом кислорода) увеличивалось в «группе адреналина» и не изменялось в «группе норадреналина». Венозно-артериальный градиент парциального давления двуокиси углерода (pCO_2) был сходным в «группе адреналина» и «группе норадреналина» ($p=0,59$). В обеих группах отмечалось прогрессирующее уменьшение среднего ИССС в отсутствие статистически значимых различий между группами по такому показателю ($p=0,44$).

Среднее давление в ЛА и ДЗЛА были сходными в обеих группах ($p=0,48$ и $0,38$ соответственно). Кроме того, в обеих группах отмечалось сходное прогрессирующее увеличение ФВ ЛЖ ($p=0,87$).

Результаты анализа частоты применения ППИД свидетельствовали о том, что частота применения добутина в «группе адреналина» и «группе норадреналина» была сходной и достигала 67% ($p=0,99$). Средняя продолжительность применения добутина в «группе адреналина» достигала 22 ч (от 7 до 72 ч), а в «группе норадреналина» — 90 ч (от 63 до 161 ч; $p=0,0009$ для сравнения между группами). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте применения добутина в определенные моменты исследования (с часа 0 до часа 72; $p=0,78$) и по максимальной вводимой дозе добутина ($p=0,88$).

Результаты анализа метаболических показателей в течение первых 24 ч свидетельствовали о связи между применением адреналина и наличием метаболического ацидоза ($p=0,0004$), а также увеличением уровня лактата в крови ($p<0,0001$). В то же время при применении норадреналина отмечалось увеличение pH крови и снижение концентрации лактата в крови. Клиренс лактата начинался намного раньше и с большей скоростью в «группе норадреналина» ($p<0,0001$). Динамика насыщения артериальной крови кислородом (SVO_2), индекс потребления кислорода и индекс доставки кислорода в ходе выполнения исследования были сходными в обеих группах ($p=0,2$, $0,67$ и $0,69$ соответственно).

Частота развития аритмий статистически значимо не различалась между «группой адреналина» и «группой норадреналина» (аритмии развились у 41% и 33% больных соответственно; $p=0,56$). В «группе адреналина» 2 больных были переведены на введение норадреналина без использования слепого метода в связи с развитием устойчивой желудочковой тахикардии.

В течение 60 сут наблюдения в «группе адреналина» и «группе норадреналина» умерли 52% и 37% больных соответственно ($p=0,25$). Применение адреналина по сравнению с норадреналином сопровождалось тенденцией к увеличению смертности в течение первых 7 сут ($p=0,08$) и статистически значимым увеличением комбинированного показателя общей смертности или потребности в ПЖЭМ в течение первых 7 сут ($p=0,031$). Отмечалась также тенденция к увеличению комбинированного показателя общей смертности или потребности в ПЖЭМ в течение первых 28 сут ($p=0,064$).

Вывод

У больных с кардиогенным шоком, развившимся вследствие острого инфаркта миокарда, использование адреналина по сравнению с норадреналином было связано со сходным влиянием на уровень артериального давления и сердечного индекса, но более высоким риском развития устойчивого к лечению шока.

Эффективность применения ривароксана после инсульта, обусловленного эмболией с неустановленным источником: результаты рандомизированного исследования NAVIGATE ESUS (New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source)

Источник: Hart R.G., Sharma M., Mundl H., et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2018 May 16. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686. [Epub ahead of print]

Предпосылки к проведению исследования

Частота развития ишемических инсультов с неустановленной причиной, или так называемых криптогенных инсультов, достаточно высока, несмотря на усовершенствование диагностической техники, которую используют для установления причины инсульта и для применения тактики лечения, специфичной для определенной причины инсульта. В большинстве случаев развития криптогенного инсульта предполагаемым механизмом считаются эмболии из полостей сердца или артерий и в некоторых случаях парадоксальной эмболией, например, при наличии открытого овального окна (ООО).

Для удовлетворения целей данного исследования был предложен термин «инсульт эмболической природы с неустановленным источником» (ИЭПНИ) для описания группы криптогенных инсультов, составляющих

примерно 20% от всех ишемических инсультов, которые не связаны со стенозом в проксимальных участках артерий или установленным источником эмболий из полостей сердца, например, при фибрилляции предсердий (ФП) или тромбозе левого желудочка, и которые при этом не соответствуют критериям лакунарных инсультов.

На основании данных об эффективности применения антикоагулянтов для профилактики развития инсультов, обусловленных эмболией, у больных с ФП была выдвинута гипотеза о том, что прием антикоагулянтов будет более эффективен по сравнению с применением антиагрегантов для профилактики развития повторного инсульта у больных, недавно перенесших ИЭПНИ. Ривароксан представляет собой прямой

ингибитор фактора Ха, эффективный для профилактики инсульта у больных с ФП.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что прием ривароксабана будет более эффективен по сравнению с применением аспирина для профилактики развития повторного инсульта у больных, недавно перенесших ИЭПНИ.

Структура исследования

Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, которое выполняли до развития заранее определенного числа неблагоприятных исходов; медиана продолжительности наблюдения — 11 мес.

Больные

В исследование включали больных, перенесших ишемический инсульт, подтвержденный с помощью методов визуализации, который развился в период между 7-ми сут и 6 мес до первого обследования. Для включения в исследование инсульт не должен был быть лакунарным и не должен был быть связан с атеросклерозом экстракраниальных артерий, кровоснабжающих зону ишемии, который бы приводил к стенозированию их просвета более чем на 50%, в отсутствие факторов риска развития эмболий из полостей сердца (фибрилляция предсердий (ФП), тромбоз левого желудочка, имплантированные механические протезы клапанов сердца или тяжелый митральный стеноз) или других причин инсульта. Выполнение визуализации сонных артерий было не обязательным, но если оно выполнялось, выявление стеноза артерии, превышающего 50%, вследствие атеросклероза, становилось критерием исключения. В момент развития инсульта возраст больных должен быть более 49 лет; если возраст находился в диапазоне от 50 до 59 лет, для включения в исследование требовалось наличие хотя бы одного дополнительного фактора риска развития осложнения сосудистого заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, активное курение табака или сердечная недостаточность). Кроме того, после развития инсульта, который был критерием включения в исследование, необходимо было мониторирование ритма сердца в целом в течение не менее 20 ч с целью исключения ФП, продолжительность которой должна была превышать 6 мин, несмотря на то, что исследователь мог наблюдать за ритмом сердца и в течение более длительного периода. Мониторирование ритма сердца должно было прекращаться до рандомизации, и при наличии имплантированного устройства для регистрации ритма сердца больные не включались в исследование.

В ходе предварительного обследования требовалось выполнение чреспищеводной эхокардиографии, и при выявлении тромбов в полостях сердца больных не включали в исследование. Больные, у которых был установлен диагноз открытого овального окна (ООО), могли включаться в исследования в отсутствие предполагаемого закрытия дефекта. Кроме того, в исследование не включали больных с ФП в анамнезе, а также в случае инвалидизирующего инсульта (оценка по модифицированной шкале Ранкина 4 балла и более при первом обследовании; шкала от 0 до 6 баллов; наибольший показатель соответствует более тяжелых функциональным нарушениям), а также при наличии определенных показаний к применению антикоагулянтов или антиагрегантов, продолжении применения стандартных противовоспалительных препаратов, при

наличии в анамнезе тяжелого кровотечения в течение предшествующих 6 мес или ранее перенесенного внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), не связанного с травмой.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу приема либо ривароксабана по 15 мг 1 раз в сутки (препарат с немедленным высвобождением действующего вещества; таблетки, покрытые оболочкой) в сочетании с плацебо к аспирину («группа ривароксабана») или группу приема аспирина (таблетки с кишечнорастворимой оболочкой) в сочетании с плацебо к ривароксабану («группа аспирина»). В каждой группе больные принимали две таблетки исследуемых препаратов (препарат, содержащий активное вещество, и плацебо). Применяли блоковую рандомизацию с вариативным размером блоков и стратификацию с учетом страны и возраста больного (менее 60 лет и 60 лет и более). Рандомизацию выполняли с помощью интерактивной системы с доступом через Интернет. Как препарат, содержащий активное вещество, так и соответствующее плацебо, следовало принимать вместе с приемом пищи. Степень соблюдения предписанного режима терапии оценивали с помощью интервьюирования больного и подсчета числа таблеток при каждом посещении исследовательского центра.

Больные посещали исследовательский центр через 1, 6 и 12 мес, а затем каждые 6 мес. При посещении исследовательского центра оценивали развитие неблагоприятных исходов, включенных в показатели эффективности и безопасности, а также степень соблюдения предписанного режима терапии и нежелательных явлений.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: время до развития первого повторного инсульта (включая ишемический инсульт, геморрагический инсульт и инсульт неустановленного типа) или эмболий в сосуды большого круга кровообращения.

Инсульт диагностировали при внезапном развитии очаговой неврологической симптоматики, которая предположительно была обусловлена окклюзией артерии и сохранялась в течение не менее 24 ч, в отсутствие признаков геморрагического инсульта по данным нейровизуализации. В случае сохранения неврологических симптомов менее чем в течение 24 ч, диагноз острого инсульта устанавливали при наличии его признаков по данным методов визуализации. Геморрагический инсульт включал внутримозговое кровоизлияние нетравматической природы и субарахноидальные кровоизлияния. Случаи развития инсульта с неустановленной причиной (в случае, если не выполнялась визуализация головного мозга или аутопсия с целью разграничения ишемического и геморрагического инсульта) включали в анализ как ишемические инсульты в отсутствие других указаний.

Дополнительные показатели эффективности: комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, частоты развития повторного инсульта, ЭСББК и инфаркта миокарда; общая смертность; частота развития инвалидизирующего инсульта (оценка по модифицированной шкале Ранкина 4 или 5 баллов при выписке из стационара) или смертельного инсульта (оценка по модифицированной шкале Ранкина 6 баллов), а также отдельные компоненты основного и дополнительных показате-

лей эффективности. Тяжесть инсульта при включении в исследование оценивали по шкале *NIHSS* (*National Institutes of Health Stroke Scale*; шкала от 0 до 42 баллов; наибольший показатель соответствует более тяжелым неврологическим симптомам).

Основной показатель безопасности: частота развития тяжелого кровотечения любой локализации по критериям Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу (МОСТГ). Дополнительные показатели безопасности: частота развития угрожающих жизни или смертельных кровотечений, клинически значимых нетяжелых кровотечений и ВЧК (включая травматические и нетравматические внутримозговые, субарахноидальные, субдуральные и эпидуральные кровоизлияния).

Результаты

В целом в 459 исследовательских центрах, расположенных в 31 стране, в исследование были включены 7213 больных: в «группу ривароксабана» и «группу аспирина» 3609 больных и 3604 больных соответственно.

После выполнения второго промежуточного анализа 5 октября 2017 г. исследование было прекращено досрочно по рекомендации членов комитета по наблюдениям за данными и безопасностью в связи с увеличением риска развития кровотечений в группе ривароксабана в отсутствие преимуществ в снижении частоты развития инсульта. Причем результаты расчетов позволяли предполагать низкую вероятность достижения преимуществ приема ривароксабана по сравнению с аспирином при продолжении исследования до предполагаемого срока. Все виды анализа выполняли с использованием данных, полученных к дате прекращения исследования.

К моменту прекращения исследования медиана продолжительности наблюдения больных составляла 11 мес (диапазон от 1 до 33 мес; межквартильный диапазон — МҚД от 5 до 17 мес).

Средний возраст больных достигал 67 лет; 62% — мужчины. В когорте в целом артериальная гипертензия, сахарный диабет, ранее перенесенный инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения отмечались у 77%, 25% и 18% больных соответственно. ООБ было диагностировано у 5% больных, которым выполняли трансторакальную эхокардиографию, и 27% больных, которым выполняли чреспищеводную эхокардиографию (причем у больных могли выполняться оба диагностических вмешательства). ООБ имело место в целом у 7% больных (в «группе ривароксабана» и «группе аспирина» у 259 больных и 275 больных соответственно).

Не отмечалось статистически значимых различий между группами по демографическим или клиническим характеристикам. Визуализацию внутричерепных артерий выполняли у 78% больных. Медиана продолжительности мониторингирования ритма сердца достигала 24 ч (МҚД от 24 до 88 ч); причем у 34% больных ритм сердца мониторируют в течение 48 ч или более. Медиана продолжительности периода между развитием инсульта, который был критерием включения в исследование, до рандомизации достигала 37 сут (МҚД от 14 до 88 дней); причем 25% больных были включены в исследование в течение 2 нед после развития инсульта. Медиана оценки по шкале *NIHSS* после развития первого инсульта в каждой группе составляла 1 балл (МҚД от 0 до 2 баллов), что отражает минимально

выраженные остаточные неврологические симптомы при включении в исследование.

Исследование было прекращено досрочно до развития неблагоприятных клинических исходов в «группе ривароксабана» и «группе аспирина» у 15% и 12% больных соответственно. В соответствии с протоколом исследуемые препараты были отменены вследствие развития ФП у 155 больных (2%) (в группе ривароксабана и группе аспирина у 80 больных и 75 больных соответственно) после наблюдения, медиана которого достигала 5 мес (МҚД от 2 до 11 мес). В целом контакт был потерян с 1% больных после среднего периода наблюдения 15±9 мес, и еще 1% больных отказались от продолжения участия в исследовании после среднего периода наблюдения 5±6 мес. Информация о том, живы ли больные, были получены у 99% больных, которые были рандомизированы, не отказались от продолжения участия в исследовании или с ними не был потерян контакт.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель частоты развития повторного инсульта любого типа или ЭСБKK, в «группе ривароксабана» и «группе аспирина» развились у 172 больных и 160 больных соответственно; ежегодная частота таких исходов достигала 5,1% и 4,8% в год соответственно (отношение риска 1,07 при 95% ДИ от 0,87 до 1,33; $p=0,52$). Таким образом, из 450 неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель эффективности, которые обеспечивали бы достаточную статистическую мощность исследования, развилось только 332 таких исхода (т.е. 74% от требуемого числа исходов). Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, в основном (в 95% случаев) были обусловлены ишемическим инсультом. В целом такой исход развился у 314 больных: в «группе ривароксабана» и «группе аспирина» у 158 больных и 156 больных соответственно (отношение риска 1,01 при 95% ДИ от 0,81 до 1,26). Геморрагический инсульт и ЭСБKK развились у 15% и 3% больных соответственно, что составило 5% и 1% всех неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель соответственно. Из 314 повторных ишемических инсультов 36 инсультов (11%) сопровождались клиническими симптомами, продолжительность которых была менее 24 ч, но, по данным методов визуализации, приводили к развитию признаков инсульта мозга; причем 5 инсультов (2%) не представлялось возможным классифицировать как ишемические или геморрагические в отсутствие использования методов визуализации. В «группе ривароксабана» и «группе аспирина» геморрагические инсульты развились у 13 больных и у 2 больных соответственно. Тяжесть повторных ишемических инсультов, по данным оценки с помощью модифицированной шкалы Ранкина при выписке из стационара, была сходной в обеих группах.

«Группа ривароксабана» и «группа аспирина» статистически значимо не различались по частоте развития неблагоприятных исходов, включенных в другие дополнительные показатели эффективности, включая частоту развития инвалидизирующего инсульта, инфаркта миокарда, а также смерти от любой причины и смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Тяжелые кровотечения в «группе ривароксабана» и «группе аспирина» развились у 62 больных и у 23 боль-

ных соответственно, а частота развития таких исходов в этих группах составляла 1,8% и 0,7% в год соответственно (отношение риска 2,72 при 95% ДИ от 1,68 до 4,39; $p < 0,001$). Частота развития угрожающих жизни или смертельных кровотечений также была статистически значимо выше в «группе ривароксабана» по сравнению с «группой аспирина» (отношение риска 2,34 при 95% ДИ от 1,28 до 4,29; $p = 0,004$), так же как и частота развития ВЧК с клиническими проявлениями (отношение риска 4,02 при 95% ДИ от 1,51 до 10,7;

$p = 0,003$) и клинически значимых нетяжелых кровотечений (отношение риска 1,51 при 95% ДИ от 1,13 до 2,00; $p = 0,004$).

Вывод

Для профилактики развития повторного инсульта после перенесенного инсульта эмболического природы с неустановленным источником прием ривароксабана был не более эффективен, чем аспирин и сопровождался более высоким риском развития кровотечения.

Влияние использования автоматического внешнего дефибриллятора свидетелем остановки кровообращения в общественном месте на выживаемость и функциональные исходы в случаях возможной эффективности дефибрилляции: результаты проспективного обсервационного исследования

Источник: Pollack R.A., Brown S.P., Rea T., et al. Impact of Bystander Automated External Defibrillator Use on Survival and Functional Outcomes in Shockable Observed Public Cardiac Arrests. Circulation. 2018 Feb 26. pii: CIRCULATIONAHA.117.030700. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030700. [Epub ahead of print].

Предпосылки к проведению исследования

В случае остановки кровообращения вне медицинского учреждения, при которой могло быть эффективно нанесение электрического разряда (ЭР), выживаемость и функциональные исходы улучшаются после использования автоматического внешнего дефибриллятора (АВД) свидетелем остановки кровообращения в случаях возможной эффективности дефибрилляции.

Возможно улучшение выживаемости после остановки кровообращения, развившейся вне медицинского учреждения (ОКВМУ) в случаях аритмии, при которой может быть эффективно нанесение ЭР, если дефибрилляция выполняется в ранние сроки после ОКВМУ.

Несмотря на то, что ОКВМУ, при которой эффективно нанесение ЭР, в целом отмечается примерно в 25% случаев остановки кровообращения, примерно в 60% случаев ОКВМУ, развившейся в общественных местах, может быть эффективно нанесение ЭР, что теоретически позволяет во многих случаях добиться полного выздоровления, если дефибрилляция выполнена в ранние сроки свидетелем ОКВМУ.

Цель исследования

Цель исследования: оценить связь между использованием АВД свидетелем остановки кровообращения с выживаемостью и функциональными исходами при остановке кровообращения в общественном месте, при котором может быть эффективно нанесение ЭР.

Структура исследования

Многоцентровое международное перспективное обсервационное исследование.

Материал и методы исследования

В период с 2011 по 2015 г. члены консорциума по оценке исходов реанимации проспективно собирали подробную информацию обо всех случаях остановки кровообращения в 9 региональных центрах. В ходе выполнения исследования сравнивали эффекты применения АВД свидетелем ОКВМУ и первичной дефибрилляции, выполненной членами бригады скорой медицинской помощи (СМП).

Основной показатель: частота выписки из стационара с нормальным или почти нормальным (благоприятным) функциональным состоянием, которое

соответствовало оценке в 2 балла и менее по модифицированной шкале Ранкина.

Дополнительный показатель: выживаемость до выписки из стационара.

Основные результаты

Из 49 555 случаев ОКВМУ 4115 (8,3%) развились в общественном месте и в 2500 случаях (60,8%) при них могло быть эффективно нанесение ЭР. Дефибриллятор был применен свидетелем ОКВМУ в 18,8% таких случаев остановки кровообращения.

Больные, у которых была выполнена дефибрилляция свидетелем ОКВМУ, имели более высокую вероятность выживания до выписки из стационара по сравнению с теми, у кого дефибрилляцию выполняли члены бригады СМП (в таких группах выжили до выписки 57,1% и 32,7% соответственно).

После учета известных прогностических факторов неблагоприятных исходов отношение шансов для связи между выполнением дефибрилляции свидетелем ОКВМУ и выживаемости до выписки из стационара достигало 2,62 (при 95% ДИ от 2,07 до 3,44), а для выписки с благоприятным исходом — 2,73 (при 95% ДИ от 2,17 до 3,44).

Преимущества дефибрилляции, выполненной свидетелем ОКВМУ, прогрессивно увеличивались по мере увеличения продолжительности периода между вызовом СМП по телефону 911 и прибытием бригады СМП к месту ОКВМУ.

Выводы

1. Использование автоматического внешнего дефибриллятора свидетелем остановки кровообращения до приезда бригады скорой медицинской помощи в случаях остановки кровообращения в общественном месте, при которой могло быть эффективно нанесение электрического разряда, сопровождалось более высокой выживаемостью и улучшением исходов, оцениваемых по функциональным показателям.

2. Продолжение внимания к программам повышения частоты использования автоматического внешнего дефибриллятора может обусловить дальнейшее улучшение клинических исходов после остановки кровообращения, развившейся вне медицинского учреждения.