

В начале апреля 2016 г. в Чикаго, США, проходили очередные научные сессии Американской коллегии кардиологов. Во время сессий были доложены результаты нескольких крупных исследований, включая такие исследования, как: 1) *HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 3)* по оценке эффективности снижения артериального давления и холестерина в крови у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний; 2) исследования *GAUSS-3 (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects 3)* по оценке эффектов ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа эволокумаба у больных с гиперхолестеринемией, которые не переносят прием статинов, и результаты еще нескольких исследований. В том числе и исследований, в ходе выполнения кото-

рых оценивали эффективность определенной тактики лекарственной терапии у больных с острым инфарктом миокарда, в частности исследования *Early-BAMI* по оценке эффективности внутривенного введения метопролола в ранние сроки после развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* до выполнения первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях.

В данном материале, наряду с результатами двух других исследований, которые могут представлять интерес для врачей, занимающихся оказанием неотложной медицинской помощи, будут достаточно подробно представлены результаты исследования *Early-BAMI*.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДАВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ ДЛИТЕЛЬНОГО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ЭСМОЛОЛА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА *ST*: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *BEAT-AMI (BETA-BLOCKER THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION)*

Источник: *Er F., Dahlem K.M., Nia A.M., et al. Randomized Control of Sympathetic Drive With Continuous Intravenous Esmolol in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The BEta-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction (BEAT-AMI) Trial // JACC Cardiovasc. Interv. – 2016. – Vol. 9. – P. 231–240.*

Предпосылки к проведению исследования

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в момент госпитализации больного острым инфарктом миокарда (ОИМ) относится к независимым прогностическим факторам развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от таких осложнений. Повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (СОВНС) обуславливает дополнительное повреждение кардиомиоцитов в острой фазе ОИМ. Повышенная ЧСС считается определенным показателем увеличения симпатической активности.

Применение β -блокаторов может быть полезным для ограничения неблагоприятных влияний повышенной симпатической активности на механизмы регенерации сердца в период ОИМ. Использование β -блокаторов в острой фазе ОИМ остается предметом дискуссий. Прием β -блокаторов у больных ОИМ рекомендуется, и его обоснованность установлена. Однако внутривенное введение β -блокаторов не рекомендуется в качестве стандартной тактики. Такое ограничение основывается на результатах ранее выполненных исследований, в ходе осуществления которых отмечалось увеличение риска развития кардиогенного шока (КШ) у больных тяжелым ОИМ, который сопровождался более высоким классом сердечной недостаточности (СН) по классификации Киллипа. В повседневной клинической практике β -блокаторы не вводятся внутривенно в качестве стандартной тактики. Таким образом предполагалось, что блокада β -адренорецепторов может быть полезна при ОИМ с подъемом сегмента *ST* (ОИМпST) для подавления симпатической активности. Кроме того, авторы данного исследования считали, что ЧСС может быть приемлемым показателем индивиду-

ального уровня СОВНС и использоваться для подбора дозы вводимого внутривенно β -блокатора.

По имеющимся у авторов данным, исследование *BEAT-AMI (BEta-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction)* было первым рандомизированным клиническим исследованием, в ходе выполнения которого оценивалось длительное внутривенное введение β -блокаторов в острой фазе ОИМпST с целью заранее определить степень подавления симпатической активности, которая считалась достигнутой при снижении ЧСС до 60 уд/мин и уровня среднего артериального давления более чем на 65 мм рт.ст.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что блокада β -адренорецепторов может быть полезна при ОИМпST для подавления симпатической активности.

Структура исследования

Одноцентровое рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое исследование; продолжительность наблюдения — 6 мес.

Больные

В исследование включали больных с ОИМпST, у которых в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОИМ было выполнено успешное чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧВКА).

Вмешательство

Применение исследуемых препаратов начиналось сразу после доставки больного из рентгеноперационной в отделение интенсивной терапии при продолжительности периода между завершением ЧВКА и началом введения исследуемого препарата не более

60 мин. В группе вмешательства активная терапия включала внутривенное длительное введение эсмолола в сочетании с дополнительным введением эсмолола болюсом для достижения целевой ЧСС 60 уд/мин. В группе сравнения (плацебо) больным внутривенно длительно вводили 0,9% раствор хлорида натрия. Больным не сообщали о том, какой исследуемый препарат им вводят. Итоги исследований, выполненных в ходе наблюдения за больными, анализировал исследователь, у которого не было информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики. Распределение больных в группу вмешательства и группу сравнения выполняли с использованием блочной рандомизации с перемещенными блоками разной длительности в соотношении 1:1 и осуществляли ее с помощью последовательно пронумерованных, непрозрачных и запечатанных конвертов.

Всем больным в ходе выполнения ЧВКА применяли стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, включая аспирин и клопидогрел, прасугрел или тикагрелор. Не ограничивалось дополнительное применение лекарственных средств при наличии соответствующих показаний. Все больные с целью вторичной профилактики принимали β -блокаторы, аспирин, антагонист рецепторов P2Y₁₂ и статин.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: максимальное изменение концентрации тропонина *T* в крови в течение 48 ч после начала исследуемого вмешательства (разница между максимальным уровнем тропонина *T* и его исходным уровнем). Такой показатель использовали в качестве косвенного показателя выраженности повреждения миокарда и удобного прогностического фактора. Для расчета максимальной концентрации тропонина использовали все обоснованные измерения в течение 48 ч после начала исследуемого вмешательства. Дополнительные показатели: концентрация креатинкиназы (КК), МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) и *N*-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (*N*-ПМНУП) через 48 ч после начала вмешательства; фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по данным эхокардиографического исследования, выполненного через 48 ч после начала вмешательства, а также через 6 нед и 6 мес после него; расстояние, проходимое в течение 6 мин через 6 нед и 6 мес; показатели качества жизни (по шкалам опросника EQ5D) через 48 ч, 6 нед и 6 мес. Показатели безопасности включали частоту развития КШ, брадикардии с клиническими проявлениями или артериальной гипотонии, рецидива стенокардии, выполнения повторной ангиографии и повторной реваскуляризации в области, кровоснабжаемой артерией, поражение которой обуславливало развитие ОИМ, а также частоту повторной госпитализации, развития инсульта и смертность.

Основные результаты

В целом в период с октября 2011 г. по февраль 2014 г. в исследование был включен 101 больной. Один больной (в группе плацебо) был исключен из исследования после рандомизации в соответствии с протоколом в связи с увеличением активности лактатдегидрогеназы в крови, что указывало на развитие подострого инфаркта миокарда. Все больные полностью получили исследуемый препарат в соответствии с результатами рандомизации. Исходные демографические и клини-

ческие характеристики больных в двух группах были сходными, как и площадь миокарда с высоким риском поражения по данным расчетов, выполненных с помощью шкал *BARI* и *APPROACH*. В группе эсмолола и группе плацебо СН, соответствующая II классу Киллипа, была отмечена у 21% и 20% больных соответственно. Средний возраст больных составлял 59,7±11,8 года; 77% — мужчины. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертония и коронарная болезнь сердца в анамнезе (у 54 и 12% больных соответственно). Продолжительность периода между развитием клинических проявлений заболевания и достижением реперфузии (т.е. периода между развитием клинических проявлений ОИМ и раздуванием баллона) в группе плацебо достигало 157 мин (межквартильный диапазон — МКД от 116 до 236 мин), а в группе плацебо и группе эсмолола — 162,5 мин (МКД от 85 до 238 мин); $p=0,98$. Исходная ЧСС также была сходной в обеих группах: в группе эсмолола и группе плацебо она составляла 79,5±14,7 уд/мин и 79,4±14,6 уд/мин соответственно ($p=0,97$). Средняя ЧСС в течение 24 ч в группе эсмолола и группе плацебо достигала 68,4±9 уд/мин и 73,8±12,4 уд/мин соответственно ($p=0,014$). До госпитализации 11 больных уже принимали β -блокаторы. В течение первых 24 ч после выполнения ЧВКА β -блокаторы принимали 19 больных (в группе эсмолола и группе плацебо 9 и 10 больных соответственно), в течение 48 ч после выполнения ЧВКА число таких больных увеличилось до 86 (в группе эсмолола и группе плацебо 45 и 41 больной соответственно).

Максимальное изменение концентрации тропонина *T* в крови в течение 48 ч было статистически значимо более выраженным в группе плацебо (2,5 нг/мл; МКД от 1 до 4 нг/мл) по сравнению с группой эсмолола (1 нг/мл; МКД от 0,3 до 3,5 нг/мл; $p=0,010$). Исходная концентрация тропонина *T* в обеих группах была сходной: в группе эсмолола она составляла 0,2 нг/мл (МКД от 0,1 до 0,7 нг/мл), а в группе плацебо — 0,3 нг/мл (МКД от 0,1 до 1,2 нг/мл). Максимальная концентрация тропонина *T* в группе эсмолола достигала 1,3 нг/мл (МКД от 0,6 до 4,7), а в группе плацебо — 3,2 нг/мл (МКД от 1,5 до 5,3 нг/мл); $p=0,009$. Момент достижения максимальной концентрации был отсрочен в группе эсмолола до 12 ч (МКД от 6 до 18 ч) по сравнению с группой плацебо, в которой максимальная концентрация тропонина *T* отмечалась через 6 ч (МКД от 6 до 12 ч; $p=0,018$ для сравнения между группами). По данным анализа зависимости концентрации тропонина *T* от времени, площадь под характеристической кривой в группе эсмолола составляла 38,4 нг·ч/мл (МКД от 17,5 до 151,4 нг·ч/мл), в группе плацебо — 88,3 нг·ч/мл (МКД от 40,2 до 135,6 нг·ч/мл; $p=0,043$ для сравнения между группами), что указывало на статистически значимо более выраженное в целом высвобождение тропонина *T* со временем в группе плацебо.

Отмечалась слабо выраженная, но статистически значимая связь между максимальным высвобождением тропонина *T* и средней ЧСС (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,300$; $p=0,002$). По данным анализа, выполненного с помощью регрессионной модели без учета взаимодействий, влияние применения эсмолола на высвобождение тропонина *T* было статистически значимым ($p=0,011$) после учета исходной концентрации тропонина *T* в крови ($p<0,001$) и средней ЧСС ($p=0,012$). Независимо от ЧСС и исход-

ной концентрации тропонина *T* уровень тропонина *T* в крови в группе эсмолола был на 34% ниже по сравнению с группой плацебо. Тип коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта ($p=0,762$), и продолжительность периода до достижения реперфузии ($p=0,357$) не добавляли статистической значимости влияния на высвобождение тропонина *T*.

В период пребывания в стационаре по поводу ОИМ, который был критерием включения в исследование, в группе плацебо один больной умер в связи с развитием КШ. В целом КШ, при котором требовалось внутривенное введение симпатомиметических средств, в группе плацебо развился у 3 больных, а в группе эсмолола не развился ни у одного больного. В течение 24 ч периода внутривенного введения исследуемых препаратов у всех больных оценивали число желудочковых экстрасистол, медиана которых составляла 63 (МКД от 20 до

283; диапазон от 0 до 999). В группе эсмолола число желудочковых экстрасистол (27 экстрасистол в течение 24 ч; МКД от 16 до 123 экстрасистол) было статистически значимо меньше, чем в группе плацебо (152 экстрасистолы в течение 24 ч; МКД от 37 до 418 экстрасистол); $p=0,002$. Неустойчивая желудочковая тахикардия в группе эсмолола и группе плацебо зарегистрирована у 4 и 11 больных соответственно ($p=0,091$). Атриовентрикулярная блокада высоких степеней (II и III степени) не отмечена ни у одного больного.

Выводы

Применение эсмолола по сравнению с плацебо приводит к статистически значимому снижению концентрации в крови тропонина *T*, КК, МВ-КК и *N*-ПМНУП, т.е. косвенных показателей выраженности повреждения миокарда у больных с ОИМпСТ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ β -БЛОКАТОРА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА *ST* ДО ВЫПОЛНЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *EARLY-BAMI* (*EARLY-BETA-BLOCKER ADMINISTRATION BEFORE PRIMARY PCI IN PATIENTS WITH ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION*)

Источник: Roolvink V., Ibanez B., Ottervanger J.P., et al. Early Administration of intravenous Beta blockers in patients with ST-elevation myocardial infarction before primary PCI // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. Mar 29. [Epub ahead of print]

Предпосылки к проведению исследования

Несмотря на усовершенствование лечения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМпСТ) смертность таких больных остается относительно высокой, особенно среди всех больных, которым выполняют чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА). Несмотря на то, что раннее установление диагноза и начало лечения привело к улучшению прогноза таких больных, применение дополнительных вмешательств в ранние сроки после развития ишемии миокарда могло бы еще в большей степени улучшить прогноз больных ОИМпСТ. В соответствии с клиническими рекомендациями применение β -блокатора при лечении больных ОИМпСТ считается обоснованным, несмотря на ограниченность доказательных данных о снижении смертности при использовании β -блокаторов после применения вмешательств, направленных на достижение реперфузии. Еще менее ясно, приводит ли применение β -блокаторов до выполнения таких вмешательств к улучшению клинических исходов и уменьшению размера инфаркта. Результаты экспериментальных исследований по оценке влияния применения β -блокаторов на распространенность некроза миокарда противоречивы. В ходе выполнения клинических исследований эффекты использования β -блокаторов в ранние сроки после развития ОИМпСТ в основном были изучены в период, предшествующий широкому выполнению вмешательств, направленных на достижение реперфузии, а результаты таких исследований были неопределенными. В период широкого использования тромболитической терапии было выполнено 2 рандо-

мированных клинических исследования (РКИ) по оценке эффектов применения β -блокаторов у больных ОИМпСТ, результаты которых свидетельствовали об отсутствии снижения смертности при использовании препаратов, относящихся к этому классу. Было проведено лишь 2 РКИ по оценке эффективности применения β -блокаторов в ранние сроки после развития ОИМпСТ у больных, которым выполняли первичное чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ПЧВКА). В ходе небольшого исследования ($n=96$), выполненного К. Hanada et al., были получены данные о связи между длительным внутривенным введением ландиолола, начатого непосредственно после завершения ПЧВКА, и улучшением функции левого желудочка (ЛЖ). Результаты исследования *METOCARD-CNIC* (*Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction*), включавшего 220 больных, свидетельствовали о том, что внутривенное введение метопролола до выполнения ПЧВКА приводит к уменьшению размера инфаркта и сохранению функции ЛЖ. Однако в данное исследование включали только больных с ОИМпСТ передней локализации, в ходе его выполнения не применяли слепой метод, а в группе сравнения не использовали плацебо.

Цель исследования

Оценить эффективность внутривенного введения β -блокатора в ранние сроки после развития ОИМпСТ до выполнения ПЧВКА у более широкого круга больных с ОИМпСТ по сравнению с ранее выполненными исследованиями.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; продолжительность наблюдения 30±10 сут.

Больные

В исследование включали больных старше 18 лет с клиническими проявлениями ОИМпST, которые продолжались более 30 мин, но менее 12 ч, при наличии повышения сегмента ST от изоэлектрической линии более, чем на 1 мВ в 2 последовательных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ) или признаков впервые развившейся блокады левой ножки пучка Гиса. Диагноз ОИМпST устанавливал медицинский персонал в машине скорой помощи. Для подтверждения диагноза была возможность передачи изображения ЭКГ врачу в центре, в котором выполняются ЧВКА.

Критерии исключения: сердечная недостаточность (СН), соответствующая III или IV функциональному классу по классификации Киллипа; уровень систолического артериального давления (САД) менее 100 мм рт.ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 уд/мин; атриовентрикулярная блокада II или III степени; наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), бронхиальной астмы, а также имплантированного электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора (в связи с невозможностью в связи с этим выполнения магнитно-резонансной томографии — МРТ), беременность или кормление грудью и неспособность предоставить информированное согласие.

Если характеристики больного соответствовали критериям включения и исключения, информированное согласие получали в устной форме.

Вмешательство

После установления диагноза ОИМпST в машине скорой помощи всем больным применяли лечение в соответствии с современными клиническими рекомендациями, которые включают внутривенное введение 500 мг аспирина, а также прием 600 мг клопидогрела или 180 мг тикагрелора и внутривенное введение 5000 МЕ нефракционированного гепарина.

Специально обученный медицинский персонал в период транспортировки больного в медицинское учреждение выполнял процедуры назначения исследуемых препаратов и включения в исследование. После получения информированного согласия с сохранением слепого метода врач открывал упаковки исследуемых препаратов. Каждая упаковка содержала 2 флакона, в которых находилось либо 5 мг метопролола, либо соответствующее плацебо. Флаконы были помечены номером, соответствующим листу рандомизации. Использовали блоковую рандомизацию с применением блоков, состоящих из 4 больных, без применения стратификации. Первую дозу исследуемого препарата вводили болюсом в машине скорой помощи, вторую — в рентгенооперационной до выполнения ЧВКА, и только в том случае, если уровень САД был более 100 мм рт.ст., а ЧСС — более 60 уд/мин. Учитывая данные, полученные в ходе выполнения исследования *СOMMIT CC2*, о том, что введение 15 мг метопролола в течение непродолжительного периода сопровождалось слабо выраженным увеличением риска развития кардиогенного шока (несмотря на то, что такие данные ограничивались подгруппой больных с СН, соответствующей III функциональному классу по классификации Киллипа), члены этического

комитета предложили уменьшить общую дозу вводимого метопролола до 10 мг с разделением по времени двух доз по 5 мг, вводимых болюсом: первую дозу 5 мг вводили в машине в период транспортировки, вторую — в момент доставки в рентгенооперационную (т.е. непосредственно до начала выполнения ЧВКА). Результаты исследования (в ходе выполнения которого вводили 15 мг метопролола) еще не были известны в период планирования исследования *METOCARD-CNIC*. У больных, включенных в исследование, в период пребывания в стационаре и после выписки применяли лечение, соответствующее современным рекомендациям. В период выполнения ЧВКА по усмотрению врача допускалась аспирация тромбов из коронарной артерии (КА), а также применение ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов Пб/Пша. Стентирование КА выполняли с помощью стентов с лекарственным покрытием 2-го поколения. После выполнения ЧВКА больным предоставляли подробную письменную форму информированного согласия, в которой были более детальные разъяснения протокола исследования в целом и особенностей выполнения МРТ в ходе наблюдения. После этого больные подписывали информированное согласие. У всех больных в течение 12 ч после выполнения ЧВКА предполагалось начало приема метопролола, которое, в соответствии с современными рекомендациями, продолжалось во время пребывания больного в стационаре. При выписке из стационара всем больным назначали метопролол в дозе, рекомендуемой лечащим врачом. В ходе наблюдения больные посещали исследовательские центры для обследования.

Все записи МРТ сохраняли, а затем анализировали в центральной лаборатории. Анализ записей МРТ выполняли в случайном порядке эксперты, у которых не было информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики. Количественный анализ изображений выполняли на отдельных рабочих станциях с использованием специального пакета программ (*QMass MR 7.6; Medis*, Лейден, Нидерланды). В ходе выполнения всех анализов изображений МРТ оценивали объемы и функцию ЛЖ, а также распространенность отсроченного усиления сигнала гадолинием. Наличие некроза миокарда устанавливали по распространенности патологического отсроченного усиления сигнала гадолинием. Результаты всех измерений выражали в процентах от общего объема ЛЖ; кроме того, абсолютный размер ИМ количественно выражали в граммах. Все результаты представляли в абсолютных значениях, а также в индексированном к площади поверхности тела больного виде.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: размер ИМ (измеренный по площади инфарктированного миокарда по усилению сигнала гадолинием в процентах от площади ЛЖ), который оценивали с помощью МРТ через 30±10 сут после рандомизации. Дополнительные показатели: максимальная активность креатинкиназы (КК) в крови; максимальная активность МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) в крови; концентрация тропонина в крови через 24 ч; площадь под кривой «концентрация–время» для КК и МВ-КК в течение первых 24 ч; остаточное отклонение сегмента ST от изоэлектрической линии через 1 ч после выполнения ЧВКА или коронарографии; частота развития желудочковых аритмий, при которых требовалась дефибрилляция в

период транспортировки и в период пребывания в стационаре; частота развития таких тяжелых осложнений заболеваний сердца, как несмертельный повторный ИМ и частота повторного вмешательства в участке КА, в котором было выполнено первое вмешательство в течение 30 сут. Дополнительный показатель безопасности включал частоту развития брадикардии с клиническими проявлениями, артериальной гипотонии с клиническими проявлениями и кардиогенного шока. Предполагалось выполнение запланированного анализа в подгруппах больных в зависимости от передней или другой локализации ИМ, обращения за медицинской помощью ранее или позднее 6 ч после развития клинических проявлений заболевания, а также в зависимости от окклюзии КА, кровоснабжающей зону инфаркта (кровоток, соответствующий 0 или 1 баллу по классификации *TIMI* — *Thrombolysis In Myocardial Infarction*, в момент выполнения ЧВКА или проходимость такой артерии (кровоток, соответствующий 2 или 3 баллам по классификации *TIMI*).

Результаты

В период между февралем 2012 г. и ноябрем 2015 г. в 14 участвующих в исследовании стационарах и 4 службах скорой медицинской помощи Нидерландов и Испании в исследование были включены 684 больных. У одного больного упаковка с исследуемым препаратом была потеряна в период транспортировки, и данные об этом больном были исключены из анализа. Остальные 683 больных были распределены в группу применения метопролола (группа метопролола; $n=336$) или плацебо (группа плацебо; $n=347$) до выполнения ПЧВКА. Средний возраст больных составил 62 ± 12 лет; 75% — мужчины. Несмотря на то, что продолжительность периода между развитием клинических проявлений ИМ до первого контакта с медицинским работником была сопоставима между группами, более раннее обращение за медицинской помощью (в течение менее 6 ч после развития клинических проявлений) чаще отмечалось в группе метопролола. При включении в исследование (до рандомизации) средний уровень артериального давления (АД) был сходным в двух группах, в то время как ЧСС была статистически незначимо меньше в группе метопролола по сравнению с группой плацебо (78,6 и 80,5 уд/мин; $p=0,09$). В целом 20 больных (2,9%) были включены в исследование в отделении неотложной помощи в исследовательском центре, в котором выполняют ЧВКА, в основном в связи с очень быстрой доставкой в такой центр. У таких больных первое введение болюсом исследуемого препарата выполняли в отделении неотложной помощи как можно быстрее, а второе — в момент доставки в рентгеноперационную.

В группе метопролола и группе плацебо исследуемый препарат был второй раз введен болюсом 81,1% и 86% больных соответственно ($p=0,08$). Группы статистически значимо не различались по уровню АД до второго введения исследуемого препарата болюсом (в рентгеноперационной), в то время как ЧСС была меньше в группе метопролола. Коронарография была выполнена у 99% больных, и группы не различались по частоте ее выполнения. Поражение одной артерии в группе метопролола и группе плацебо отмечалось у 53% и 59% больных соответственно ($p=0,06$). Исходный кровоток, соответствующий 0 или 1 баллу по классификации *TIMI* в группе метопролола и группе плацебо отмечался у 62% и 60% больных соответствен-

но ($p=0,61$). В группе метопролола и группе плацебо ПЧВКА было выполнено у 93% и 92% больных соответственно ($p=0,66$), причем в обеих группах ЧВКА было успешным в 97% случаев ($p=0,70$). Метопролол начинали принимать в течение 24 ч после вмешательства в группе метопролола и группе плацебо 78% и 73% больных соответственно ($p=0,13$).

МРТ была выполнена у 342 из 520 больных, т.е. у 66% больных, которые были включены в исследование после изменения основного показателя (как в группе метопролола, так и в группе плацебо у 67% таких больных было выполнено МРТ; $p=0,77$). В подгруппе больных ($n=342$), у которых была выполнена МРТ, не было существенных различий по исходным характеристикам между группами. Расчет выборки больных, у которых будет выполнена МРТ, делали исходя из допущения, что МРТ не понадобится у 20% больных. Но в действительности МРТ не была проведена у большего числа больных (34%), так что для обеспечения достаточного числа МРТ исследований набор больных был продолжен до достижения 326 изображений МРТ, которые были проанализированы. Основная причина невыполнения МРТ была клаустрофобия, а также невозможность выполнить МРТ в установленный срок в течение 1 мес \pm 10 дней и отказ больного от транспортировки в другое лечебное учреждение.

Основной показатель, т.е. размер инфаркта, оцениваемый по площади инфарктированного миокарда по усилению сигнала гадолинием в процентах от площади ЛЖ в группе метопролола и группе плацебо достигал $15,29 \pm 10,97\%$ и $14,91 \pm 11,52\%$ соответственно ($p=0,616$). Внутривенное введение метопролола по сравнению с плацебо не приводило к увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ по данным МРТ ($50,97 \pm 10,93\%$ и $51,65 \pm 10,83\%$).

Данные о максимальной концентрации КК, МВ-КК и тропонина в крови через 24 ч после госпитализации были доступны у 86,4% больных. Максимальная концентрация КК в группе метопролола и группе плацебо достигала 2102 ± 2029 и 2072 ± 2018 Ед/л соответственно ($p=0,88$). Средние концентрации тропонина *T*, однократно измеренные через 24 ч после госпитализации, в группе метопролола и группе плацебо составляли 3711 ± 3587 и 3166 ± 3998 нг/л ($p=0,1$).

Тяжелые осложнения заболевания сердца через 30 дней после рандомизации в группе метопролола и группе плацебо развились в 6,2% и 6,9% случаев соответственно ($p=0,72$).

Внутривенное введение метопролола по сравнению с плацебо до выполнения вмешательства, направленного на достижение реперфузии, не приводило к увеличению частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в дополнительный показатель безопасности: такие исходы в группе метопролола и группе плацебо развились у 4,8% и 3,2% больных соответственно ($p=0,271$). Брадикардия в группе метопролола и группе плацебо развивалась у 4,2% и 2,6% больных соответственно ($p=0,25$). Однако в группе метопролола по сравнению с группой плацебо отмечалось снижение частоты развития злокачественных аритмий в острой фазе ИМ, которое достигало пограничного уровня статистической значимости: такие аритмии в группе метопролола и группе плацебо развивались у 3,6% и 6,9% больных соответственно ($p=0,050$).

Результаты анализа в подгруппах больных с определенными характеристиками свидетельствовали о том, что через 1 мес после развития ОИМпST передней локализации не было статистически значимых различий по размерам инфаркта между группой метопролола и группой плацебо (18,8±12,2% и 19,3±12,7% соответственно; $p=0,33$). Размер инфаркта у больных с локализацией ИМ, которая была отличной от передней, в группе метопролола и группе плацебо составлял 12,2±8% и 10,4±7,8% соответственно. У больных, которые обратились за медицинской помощью менее чем через 6 ч после развития клинических проявлений, не было преимуществ введения метопролола до выполнения вмешательства, направленного на достижение реперфузии, по сравнению с больными, которые обратились за медицинской помощью более, чем через 6 ч

после развития клинических проявлений ИМ. Размер инфаркта у больных с окклюзией КА (кровоток 0 или 1 балл по классификации TIMI) в момент выполнения коронарографии также не различался в группе метопролола и группе плацебо (17,8±10,8% и 18,1±11,8% соответственно; $p=0,74$).

Выводы

В не ограниченной определенными характеристиками группе больных ОИМпST внутривенное введение метопролола до выполнения первичного ЧВКА не сопровождается уменьшением размера ИМ. Применение метопролола приводит к снижению частоты развития злокачественных аритмий в острой фазе ИМ, а также не сопровождается увеличением риска развития нежелательных явлений.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ АЛЬДОСТЕРОНА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ALBATROSS (ALDOSTERONE LETHAL EFFECTS BLOCKED IN ACUTE MI TREATED WITH OR WITHOUT REPERFUSION TO IMPROVE OUTCOME AND SURVIVAL AT SIX MONTHS FOLLOW-UP)

Источник: *Beygui F., Cayla G., Roule V., et al.* Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 1917–1927.

Предпосылки к проведению исследования

Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) спиронолактона и эплеренона приводит к снижению смертности больных с сердечной недостаточностью (СН) и сопровождается сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Прием эплеренона, начатый через 3–14 сут после развития острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST), который осложнился развитием дисфункции ЛЖ и СН, также сопровождался снижением смертности. Однако имели место лишь ограниченные данные об эффектах применения АМКР у больных ИМ в отсутствие СН, которые были получены в клинических исследованиях. Результаты исследования *REMINDER (Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction)* свидетельствовали о безопасности применения эплеренона в течение первых 24 ч после развития ОИМпST, а также о его эффективности для снижения основного комбинированного показателя, которое в основном достигалось за счет уменьшения такого биологического показателя, как концентрация в крови мозгового натрийуретического пептида.

Высокая концентрация альдостерона в крови в ранние сроки после развития ОИМпST или острого ИМ без подъема сегмента (ОИМбпST) сопровождается увеличением риска смерти от любой причины, внезапной смерти от осложнений заболевания сердца и СН. В ходе выполнения экспериментальных исследований были получены данные о том, что применение АМКР в ранние сроки после развития ИМ может улучшить заживление миокарда, а также уменьшить выраженность как электрического, так и структурного ремоделирования. Результаты небольших исследований также позволяли предположить наличие преимуществ применения

АМКР, начатого в ранние сроки после развития ИМ, для профилактики как ремоделирования ЛЖ, так и развития угрожающих жизни аритмий.

В то же время оставалось неизвестным, может ли применение АМКР привести к улучшению клинических исходов больных острым ИМ независимо от типа ИМ, тактики достижения реперфузии или наличия дисфункции ЛЖ или СН.

Цель исследования

Оценить клинические эффекты применения АМКР в виде быстро действующего и медленно действующего препарата, которое начиналось в ранние сроки после развития ИМ любого типа.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование с использованием слепого метода при оценке клинических исходов; медиана продолжительности наблюдения 188 сут (межквартильный диапазон от 179 до 210 сут).

Больные

В исследование включали больных с симптомами ишемии миокарда в течение 72 ч до рандомизации при наличии хотя бы одного из следующих критериев ИМ: повышение сегмента ST от изоэлектрической линии в двух последовательных отведениях ЭКГ и более, впервые развившаяся блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) или БЛНПГ неустановленной давности, развитие патологического зубца Q в двух последовательных отведениях ЭКГ или более (в отсутствие информации о его наличии задолго до включения в исследование), повышение концентрации тропонина в крови в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и более, оценка по шкале *Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)* 3 балла и более у больных с ОИМбпST.

Основные критерии исключения: данные о наличии гиперкалиемии, почечной недостаточности, тяжелом нарушении функции печени или остановке кровообращения до рандомизации.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу применения АМКР в дополнение к стандартной терапии — СТ (группа АМКР) и группу изолированного применения СТ (группа СТ). Рандомизацию выполняли централизованно с помощью интерактивной голосовой системы со стратификацией больных в зависимости от исследовательского центра с использованием случайной последовательности размера блоков. У всех больных применяли терапию, которая в наибольшей степени соответствовала международным рекомендациям.

Больным, распределенным в группу АМКР, как можно в более ранние сроки после рандомизации внутривенно болюсом вводили 200 мг канреноата калия. Первую дозу спиронолактона 25 мг больные, включенные в эту группу, принимали через 12–24 ч после внутривенного введения канреноата калия и после получения данных о концентрации калия и креатинина в крови.

Больные не принимали спиронолактон, если результаты первого анализа крови свидетельствовали об увеличении концентрации калия более 5,5 ммоль/л или концентрации креатинина более 220 мкмоль/л. Тем не менее данные о таких больных были включены в анализ исхода из допущения, что все больные принимали назначенное лечение.

Продолжительность наблюдения больных достигала 6 мес после рандомизации. После выписки из стационара в течение этого периода больные посещали исследовательский центр для обследования, включающего оценку функции ЛЖ. Прием спиронолактона временно прекращали при повышении концентрации калия в крови более 5,5 ммоль/л или концентрации креатинина более 220 мкмоль/л по данным любого анализа крови, т.е. как выполненного в соответствии с протоколом, так и незапланированного. Прием исследуемого препарата возобновляли после нормализации уровня калия и креатинина в крови, если причина повышения их концентрации считалась обратимой. Применение исследуемого препарата стойко прекращали: если уровень калия в крови вновь превышал 5,5 ммоль/л после возобновления приема спиронолактона; если хотя бы по данным одного анализа концентрация калия в крови превышала 6 ммоль/л или в случае клинических признаков его непереносимости.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель общей смертности, частоты остановки кровообращения с

успешной реанимацией, клинически значимых желудочковых аритмий, наличия показаний класса IA к имплантации дефибриллятора или частоты развития или утяжеления СН в течение 6 мес наблюдения.

Главные дополнительные показатели эффективности: отдельные компоненты основного комбинированного показателя; комбинированный показатель общей смертности и частоты развития остановки кровообращения с успешной реанимацией; комбинированный показатель общей смертности и частоты развития или утяжеления СН; смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний; частота развития повторного ИМ и частота неотложной или незапланированной госпитализации (для всех показателей при оценке через 6 мес после рандомизации).

Кроме того, тщательно оценивали частоту досрочного прекращения приема исследуемого препарата, развития острой почечной недостаточности и гиперкалиемии. Все эти неблагоприятные клинические исходы рассматривались членами независимого комитета по подтверждению клинических исходов с использованием слепого метода.

Результаты

В период с февраля 2010 г. по январь 2014 г. в целом в исследование были включены 1622 больных: в группу АМКР и группу СТ 802 и 801 больной соответственно. Неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, в группе АМКР и группе СТ развились у 11,8% и 12,2% соответственно (отношение риска 0,97 при 95% ДИ от 0,73 до 1,28). В группе АМКР и группе СТ умерли 1,4% и 2,1% больных соответственно (отношение риска 0,65 при 95% ДИ от 0,30 до 1,38). По данным незапланированного поискового анализа, риск смерти от любой причины статистически значимо снижался при использовании АМКР по сравнению со СТ в подгруппе больных с ОИМпСТ ($n=1229$ больных): в подгруппе таких больных смертность составила 0,5% и 2,4% соответственно (отношение риска 0,20 при 95% ДИ от 0,06 до 0,70). В то же время в подгруппе больных с ОИМбпСТ (p для взаимодействия 0,01) частота развития гиперкалиемии с повышением уровня калия в крови более 5,5 ммоль/л в группе АМКР и группе СТ достигала 3% и 0,2% соответственно ($p<0,0001$).

Выводы

Результаты исследования не подтвердили гипотезу о преимуществах применения АМКР в ранние сроки после развития клинических проявления ИМ в дополнение к стандартной терапии у больных, госпитализированных в связи с развитием ИМ.

ОТЕК ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫЙ ПЛАВАНИЕМ, И СНИЖЕНИЕ РИСКА ЕГО РАЗВИТИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРИЕМА СИЛДЕНАФИЛА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Источник: Moon R.E., Martina S.D., Peacher D.F., et al. Swimming-Induced Pulmonary Edema: Pathophysiology and Risk Reduction With Sildenafil // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – P. 988–996.

Предпосылки к проведению исследования

Отек легких, связанный с погружением тела человека в жидкую среду, который также обозначают как отек легких, обусловленный плаванием (ОЛОП), характеризуется развитием кашля, одышки, кровохарканья и гипоксемии после плавания по поверхности воды или подводного плавания, обычно у молодых и ранее считавшихся здоровыми людей. Впервые развитие ОЛОП у 11 здоровых любителей подводного плавания было описано P.T. Wilmshurst et al. Несмотря на то, что вначале предполагали, что ОЛОП развивается крайне редко, к настоящему времени известно уже около 300 случаев развития ОЛОП, включая несколько публикаций, в которых описывается развитие данного синдрома во время интенсивного плавания у здоровых военнослужащих, недавно призванных на военную службу. Среди недавно призванных на военную службу при плавании на расстоянии от 2,4 до 3,6 км в открытом море частота развития ОЛОП достигала от 1,8 до 60% в зависимости от учета ОЛОП определенной тяжести. Имеются данные о том, что 1,4% триатлонистов сообщают о симптомах, которые соответствуют ОЛОП.

ОЛОП обычно проходит самостоятельно в течение 24 ч или при применении агонистов β -адренорецепторов или диуретиков, но может быть и смертельным. У лиц, которые перенесли ОЛОП в определенных условиях, при попадании в те же условия часто развиваются рецидивы. К предполагаемым факторам риска развития ОЛОП относят пребывание в холодной воде, отрицательную статическую нагрузку на легкие (или градиент между давлением в дыхательных путях и давлением на поверхности тела), физическое напряжение, нагрузку объемом и низкую жизненную емкость легких. У многих больных, перенесших ОЛОП до развития синдрома, имела место хроническая артериальная гипертензия (АГ), или она развивалась позднее, но нередко ОЛОП развивается у лиц без АГ, особенно у молодых людей, призванных на военную службу, у которых выполняется тщательное медицинское обследование.

Патофизиологические звенья ОЛОП полностью не установлены. Считается, что во время погружения в воду отмечается перераспределение крови с ее перемещением от конечностей в центральные отделы кровообращения (сердце и крупные сосуды), причем оно усиливается в холодной воде. Переполнение центральных вен, сердца и легочных сосудов приводит к повышению давления в сосудах малого круга кровообращения.

Цель исследования

Уточнить патогенетические звенья развития ОЛОП с помощью проверки гипотезы о том, что у больных, подверженных развитию ОЛОП, выше уровень среднего легочного артериального давления и давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) при воздействии физических нагрузок в холодной воде по сравнению с лицами в общей популяции. Кроме того, проверяли гипотезу о том, что профилактическое

применение силденафила может уменьшить выраженность такого повышения с целью снижения риска развития ОЛОП.

Структура исследования

Проспективное обсервационное исследование случай—контроль.

Материал и методы исследования

После одобрения протокола исследования и получения информированного согласия в исследование включили 10 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 55 лет, у которых в анамнезе был хотя бы один эпизод ОЛОП. Такие добровольцы были отобраны из группы 71 человека, которые были предварительно обследованы. В группу сравнения были включены 20 человек, которые не указывали на эпизоды ОЛОП в анамнезе и не участвовали в других исследованиях. В ходе выполнения физического исследования, а также по данным рентгенологического исследования, спирометрии (оценка форсированной жизненной емкости легких, форсированного объема выдоха в течение 1 с, пиковой скорости выдоха, скорости потока в середине фазы выдоха) и электрокардиограммы (ЭКГ), зарегистрированной в двенадцати общепринятых отведениях, не было отмечено патологических изменений ни у одного из участников. До включения в исследование 9 участников с ОЛОП в анамнезе были обследованы с целью исключения коронарной болезни сердца с выполнением нагрузочной пробы с оценкой с помощью электрокардиографии или радиоизотопных методов визуализации или путем выполнения коронарографии. В группу сравнения не включали лиц при наличии в анамнезе указания на сердечно-сосудистые заболевания, а также в случае получения патологических результатов спирометрии; при максимальном потреблении кислорода (VO_2 макс) менее $30 \text{ мл}\cdot\text{кг}\cdot\text{мин}^{-1}$; при превышении на 3% верхней границы нормы, рассчитанной с учетом возраста и пола доли жира в организме; патологических изменениях ЭКГ. В исследование также не включали лиц старше 55 лет и беременных. Такие же критерии исключения использовали и для участников с ОЛОП в анамнезе, кроме критерия превышения рассчитанной доли жира в организме. Лица с ОЛОП в анамнезе при наличии в анамнезе слабовыраженной АГ могли включаться в исследование, если артериальное давление (АД) достигало нормального уровня на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Утром в день выполнения исследования у каждого больного устанавливали катетер в лучевую и легочную артерию — ЛА (с использованием доступа через переднюю локтевую вену или другие вены верхней конечности). Место расположения конца катетера в ЛА подтверждали рентгенологически. Катетеры для измерения давления (*Hospira*, г. Лейк-Форест, Иллинойс, США) калибровали непосредственно до каждого измерения с использованием анероидного манометра, который был предварительно калиброван с помощью

ртутного манометра. Все сигналы преобразовывались в цифровую форму с помощью компьютерной платы для регистрации данных (PCI 6014, *National Instruments*, Остин, Техас, США), а результаты записывались в персональном компьютере с помощью пакета программ *Labview* (версия 6.1, *National Instruments*, Остин, Техас, США).

Накануне выполнения исследования у всех участников проверяли способность переносить нагрузочную пробу без погружения в воду на циклическом эргометре в течение 12 мин до достижения максимальной мощности нагрузки 150 Вт. Затем участников знакомили с условиями погружения в воду, в которой они переносили физическую нагрузку в течение 9–12 мин с достижением максимальной мощности нагрузки 125 Вт.

В день выполнения исследования участников группы ОЛОП вначале обследовали в положении лежа на спине без погружения в воду. Измерение показателей в группе контроля выполняли в вертикальном положении (сидя на велоэргометре) с расположением датчиков на 5 см ниже угла грудины. Для измерения гемодинамических эффектов частичного погружения в воду 10 участников группы сравнения и всех участников группы ОЛОП располагали в положении лицом вниз на спасательных матрасах при дыхании через регулятор акваланга и максимально быстро погружали в холодную воду на 2–3 мин. Частоту сердечных сокращений (ЧСС), среднее АД, СДЛА и ДЗЛК измеряли непосредственно до частичного погружения в воду и через 1 мин после него. В этот период, предшествовавший воздействию нагрузки, датчики давления размещали на уровне средней части грудной клетки до тех пор, пока испытуемого не погружали в воду. После погружения датчик располагали на уровне поверхности воды. В период выполнения нагрузочной пробы под водой датчик располагался на уровне поверхности воды. Учитывали средние результаты измерения давления в течение нескольких циклов дыхания. Эффективную эластичность артерий рассчитывали по формуле $(2 \times P_{\text{сист}} + P_{\text{диаст}}) / (3 \times \text{ударный объем})$, где $P_{\text{сист}}$ и $P_{\text{диаст}}$ — уровень систолического и диастолического АД. Податливость ЛА рассчитывали как соотношение между ударным объемом и пульсовым давлением в ЛА.

Воздействие нагрузки на циклическом эргометре, оснащенном электронным тормозом, продолжалась в течение 6 мин при скорости вращения 60 оборотов в минуту в положении лицом вниз при полном погружении примерно на 50 см (объем 4,42 м³) в бассейн, заполненный водой с температурой 18–20°C в соответствии с ранее описанным методом. Производительность внешней работы каждого участника оценивалась в соответствии с рассчитанной физической работоспособностью, которая обычно достигала 100–125 Вт (общая производительность при этом составляла 150–175 Вт, включая работу, обусловленную движением ног в воде, которая в соответствии с ранее выполненными расчетами составляет 50 Вт). ЧСС, СДЛА и ДЗЛК оценивали непосредственно до начала нагрузки, продолжительность которой достигала 6 мин. В группе контроля также оценивали такие показатели в покое после погружения в воду. В группе участников с ОЛОП в анамнезе в покое измерения не выполняли с целью уменьшения продолжительности периода их пребывания в холодной воде и риска развития ОЛОП.

Выдыхаемый воздух собирали в мешки Дугласа в течение 1 мин на 5-й и 6-й мин воздействия нагрузки, а объем содержимого каждого мешка измеряли с помощью калиброванного газометра (модель *DTM 325-4*, *American Meter*, Небраска Сити, штат Небраска, США). Образцы выдыхаемой смеси кислорода и углекислого газа собирали из каждого мешка и анализировали с помощью масс-спектрометрии (модель 1100, медицинский газоанализатор, *Perkin-Elmer*, Помона, штат Калифорния, США) и подтверждали полученные результаты с помощью газовой хроматографии (модель 3800, *Varian*, Пало Алто, штат Калифорния, США). Образцы артериальной и смешанной венозной крови брали в отсутствие контакта с кислородом в гепаринизированные стеклянные шприцы в течение 15–20 с на 6-й мин и охлаждали с помощью льда. Образцы крови в течение 15 мин анализировали с помощью анализатора кислотно-основного состояния крови (*Synthesis 15*, *Instrumentation Laboratory*, Лексингтон, штат Массачусетс, США) и СО-оксиметра (модель 682, *Instrumentation Laboratory*). Для расчета потребления кислорода использовали стандартные уравнения, которые затем применяли и для расчета минутного объема сердца (МОС) с помощью формулы Фика.

После воздействия первой нагрузки участники с ОЛОП в анамнезе принимали 50 мг силденафила (*Pfizer*, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США). Примерно через 150 мин после приема силденафила участники повторно выполняли нагрузочную пробу с использованием такого же протокола. После каждой нагрузочной пробы участников с ОЛОП в анамнезе обследовали с целью выявления клинических проявлений ОЛОП и выполняли спирометрию.

Результаты

В группе ОЛОП относительно группы сравнения было больше женщин, но различия между группами по демографическим характеристикам статистически значимо не отмечались. Максимальное потребление кислорода в группе контроля достигало 44,8±8,2 мл·кг·мин⁻¹. По данным анамнеза, ОЛОП развивалось во время подводного плавания, соревнований по триатлону или тренировок — в процессе подготовки к соревнованиям по триатлону или как во время соревнований по этому виду спорта, так и тренировок у 2, 5 и 2 участников соответственно. Еще у одного участника ОЛОП развивался при падении в холодную речную воду во время занятий виндсерфингом. Результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) свидетельствовали о наличии слабо выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ у 2 участников. Оба этих участника регулярно занимались бегом, а один участвовал в соревнованиях по триатлону и в марафонах. Данные ЭхоКГ соответствовали изменениям, характерным для спортивного сердца. У остальных участников при ЭхоКГ патологические изменения не выявлялись. Коронарная болезнь сердца с помощью нагрузочной пробы с визуализацией миокарда с оценкой его сократимости по данным ЭхоКГ и по данным радиоизотопных методов исключалась у 6 и 2 участников соответственно, а у одного участника с помощью коронарографии. Нагрузочную пробу не выполняли у одного участника в связи с молодым возрастом (31 год) и регулярными интенсивными физическими нагрузками. Один участник принимал кандесартан по поводу АГ. По данным предварительного обследования и до

начала исследования уровень АД был нормальным у всех участников.

Все участники завершили исследование в отсутствие развития нежелательных явлений и клинических проявлений, а также в отсутствие развития аускультативных признаков поражения легких или изменений данных спирографии, которые могли указывать на развитие ОЛ.

В группе участников с ОЛОП в анамнезе гемодинамические показатели, измеренные без погружения в воду, в положении лежа на спине, были нормальными. Результаты ранее выполненных авторами исследований свидетельствовали о низком тоне периферических мышц в покое в положении сидя на велоэргометре, которое обуславливает низкое давление в малом круге кровообращения. Таким образом, измерения, выполненные в группе сравнения в отсутствие погружения в воду, нельзя прямо сравнивать с измерениями в положении лежа на спине в группе ОЛОП, несмотря на то, что результаты таких измерений были в диапазоне нормальных значений. После приема силденафила ЧСС и МОС были выше ($p=0,0141$ и $0,0053$ соответственно), а системное сосудистое сопротивление и легочное сосудистое сопротивление ниже ($p=0,0007$ и $0,017$ соответственно), чем до приема силденафила. В период погружения в воду до воздействия физической нагрузки легочное артериальное давление было выше в группе ОЛОП ($p=0,0032$). Прием силденафила статистически значимо уменьшал выраженность ответной реакции в виде повышения давления в большом и малом круге кровообращения при быстром погружении в холодную воду.

Средняя максимальная производительность внешней работы в группе сравнения достигала 107,8 Вт (диапазон 50–170 Вт), а в группе ОЛОП — 112,5 Вт (диапазон от 75–200 Вт). Максимальное потребление кислорода было меньше в группе ОЛОП, но различия между группами по этому показателю не достигали уровня статистической значимости. Дыхательный объем в период воздействия нагрузки был меньше в группе ОЛОП ($p=0,0036$) в отсутствие статистически значимых различий по минутному объему. Не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте дыхания. В группе ОЛОП по отношению к группе сравнения был ниже МОС ($p=0,01$) и выше сис-

темное сосудистое сопротивление ($p=0,0106$). Газовый состав выдыхаемого воздуха в целом статистически значимо не различался между группами за исключением данных, полученных после приема силденафила, которые свидетельствовали о несколько более низком рН относительно группы сравнения ($p=0,0087$), так и группы ОЛОП до приема силденафила ($p=0,02$), а также о более высоком парциальном давлении кислорода в группе ОЛОП после приема силденафила по сравнению с таким показателем в этой группе до приема силденафила ($p=0,0337$).

По данным анализа, выполненного с учетом различий между группами по МОС, как СДЛА, так и ДЗЛК в период воздействия нагрузки были выше в группе ОЛОП, чем в группе сравнения ($p=0,004$ и $0,028$ соответственно). После приема силденафила отмечалось статистически значимое снижение давления в ЛА и как СДЛА, так и ДЗЛП в группе ОЛОП после приема силденафила переставало статистически значимо отличаться от таких показателей в группе сравнения. Различия по среднему АД или центральному венозному давлению между группами не достигали уровня статистической значимости. Сходные результаты были получены и при выполнении анализа с использованием модели, включавшей рассчитанные показатели МОС в группе сравнения, которые соответствовали полученным реально в группе ОЛОП, т.е. в таких случаях различия между группой ОЛОП и группой сравнения становились статистически незначимыми, а также незначимым становился эффект приема силденафила. В период воздействия нагрузки при погружении в воду не отмечено статистически значимых различий между группой сравнения и группой ОЛОП по податливости ЛА, причем как до, так и после приема силденафила.

Выводы

Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, ОЛОП представляет собой форму отека легких, обусловленного гемодинамическими факторами. Снижение давления в сосудах легких после приема силденафила в отсутствие нежелательных эффектов на гемодинамические показатели в период воздействия нагрузки позволяет сделать предположение об эффективности применения силденафила для профилактики развития ОЛОП.