

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Юневич Денис Сергеевич

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ
ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ
СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Специальность: 14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Степанович Якушин

Рязань, 2017

Оглавление

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Острый коронарный синдром: структурные и патогенетические аспекты.....	12
1.2. Системный тромболизис как патогенетически обоснованный нехирургический метод лечения коронарного тромбоза. Сравнение отдельных тромболитических препаратов.....	14
1.3. Особенности патогенеза и клинического течения острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику тромболитической терапии	19
1.4. Вопросы эффективности тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в пожилом и старческом возрасте.....	22
1.5. Вопросы безопасности тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в пожилом и старческом возрасте.....	30
1.6. Вопросы полиморбидной патологии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST пожилого и старческого возраста.....	36
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Дизайн исследования, критерии включения в исследование, распределение больных по группам.....	46
2.2. Клиническая характеристика групп.....	49
2.3. Методика оценки результатов исследования.....	53
2.4. Статистические методы анализа.....	57
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.1. Анализ частоты развития исходов (смерть, нефатальный рецидив инфаркта миокарда, ишемический инсульт) у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов.....	59

3.2. Анализ выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов.....	69
3.3. Анализ частоты развития осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов.....	77
3.4. Анализ «промежуточных» критериев эффективности у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов.....	80
3.5. Анализ частоты развития исходов (смерть, нефатальный рецидив инфаркта миокарда, ишемический инсульт) и выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов в зависимости от степени полиморбидной патологии.....	85
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	89
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада I-III степени
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ВОВ – Великая Отечественная Война
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВО – высшее образование
ГБУ – государственное бюджетное учреждение
ГИ – геморрагический инсульт
ГКБ – городская клиническая больница
д.м.н. – доктор медицинских наук
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ – индекс массы тела
ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия
КАГ – коронароангиография
КФК – креатинфосфокиназа
КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы
к.м.н. – кандидат медицинских наук
МЕ – международные единицы
МЗ – Министерство Здравоохранения
МНО – международное нормализованное отношение
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
ОАМ – общий анализ мочи
ОКБ – областная клиническая больница
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
РКО – Российское кардиологическое общество
РО – Рязанская область
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССП – сердечно-сосудистая патология

ССС – сердечно-сосудистая система
ТЛТ – тромболитическая терапия
ФГБОУ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
ФЖ – фибрилляция желудочков
ХБП – хроническая болезнь почек
ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма
ER– абсолютный риск
GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO – Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries
RR – относительный риск
RRR – снижение относительного риска
TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction
95% CI – 95% доверительный интервал

ВВЕДЕНИЕ

Согласно национальным регистрам развитых стран мира, ИБС и ИМ в последние десятилетия являются ведущей причиной смертности населения. Годовая летальность от ИБС составляет более 7 млн. человек (около 13% от всех причин смерти) и около 52% в структуре летальности от ССЗ [14, 59, 84, 101, 202, 215, 240]. Заболеваемость ИМ в Европе равна в среднем 90–312 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом на ИМпST приходится 40–142 случая на 100 тыс. населения [92, 201]. В России показатель ежегодной заболеваемости ИМ составляет 198–302 случая на 100 тыс. населения [15, 53, 54, 100].

В настоящее время известно, что одним из главных факторов, влияющих на тяжесть течения ИБС и ИМ и прогноз, в частности, является возраст. В связи с увеличением средней продолжительности жизни все больше людей пожилого и старческого возраста страдают ССЗ: в США пациенты старше 75 лет составляют около 30% от больных ИМ, в Швеции – около 49% от общего числа людей с этим заболеванием [150]. Следует уточнить, что, по классификации, принятой Европейским региональным бюро ВОЗ (1963 г.), возраст от 45 до 59 лет признан средним, от 60 до 74 – пожилым, от 75 до 89 – старческим, и от 90 и старше – возрастом долгожителей [23]. По данным ряда исследователей, в РФ на конец XX века насчитывалось около 30 млн. пенсионеров, что составляло 19% населения, из них 3,2 млн. человек были старше 80 лет. А в 2010-2015 гг. пациенты старше 65 лет существенно увеличили распространенность ИБС и артериальной гипертензии, как одного из основных факторов риска первой [76, 178].

Как будет сказано ниже, несмотря на достигнутые в последнее время успехи в диагностике и лечении, а также значительный прогресс в снижении смертности от ИБС и ИМ [57, 111, 194], частота осложнений и летальность при этом заболевании у лиц 60-75 лет и старше остаются достаточно высокими [17, 49, 72, 206].

Основными достижениями второй половины XX века, уменьшившими госпитальную летальность у больных с ИМ в среднем с 25-30% до 8,4%, следует считать создание оснащенных мониторинговой реанимационной аппаратурой блоков специализированной интенсивной терапии, широкое внедрение с начала 90-х годов методов ТЛТ и развитие рентгенэндоваскулярных методик и пособий [68, 88,

110, 116, 136, 140, 186]. По данным многоцентровых рандомизированных исследований, имеются многочисленные подтверждения высокой эффективности и безопасности ТЛТ у групп населения в возрасте до 60-65 лет. Подобных же детальных анализов влияния тромболизиса на течение ИМ у больных в более старшем возрасте значительно меньше [76, 224].

Таким образом, внедрение и широкое распространение новых методов лечения ОКС и ИМ, наряду со снижением летальности, обнаружило их неодинаковую эффективность применительно к разным возрастным группам пациентов, в ряде случаев негативно сказываясь на течении и прогнозе заболевания, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Это делает актуальным дальнейшие исследования, позволяющие уточнить, в частности, выбор и тактику применения различных схем ТЛТ у старших возрастных категорий больных ОКСпST.

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка эффективности и безопасности различных тромболитических препаратов при ОКСпST у больных пожилого и старческого возраста в условиях полиморбидности с возможностью оптимизации их применения.

Задачи:

1. Сравнительная оценка частоты развития исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, ИИ) и выживаемости в течение 28 суток у больных пожилого и старческого возраста с ОКСпST при использовании у них в составе системной ТЛТ альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы.

2. Анализ различий в краткосрочном прогнозе пациентов, получавших исследованные тромболитики, с определением факторов, влияющих на изменение частоты развития нежелательных исходов и выживаемость.

3. Сравнение частоты возникновения осложнений ТЛТ или ИМ при назначении различных тромболитических препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпST на протяжении 28 суток.

4. Сравнительный анализ частоты развития отдельных критериев эффективности ТЛТ (снижение сегмента ST ЭКГ, признаки восстановления

кровотока в ИСКА по данным КАГ, реперфузионные аритмии) у больных 60 лет и старше с ОКСпСТ на фоне применения у них разных тромболитических препаратов.

5. Сравнительная оценка возможного влияния степени полиморбидности на эффективность и безопасность использования альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы в указанных группах пациентов.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

Впервые выполнено сравнение на протяжении 28 суток эффективности и безопасности различных схем медикаментозной ТЛТ в лечении больных ОКСпСТ в группах пациентов 60 лет и старше, в том числе, с учетом гендерной и возрастной принадлежности больных (60-75 лет и 75 лет и старше). Установлено преобладание частоты нежелательных исходов и снижение 28-дневной выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ при использовании в их лечении стрептокиназы по отношению к альтеплазе, а при наличии отдельных клинико-анамнестических и инструментальных характеристик – и по отношению к проурокиназе. Выявлен различный краткосрочный прогноз у пациентов 60 лет и старше с ОКСпСТ, имеющих высокие риски госпитальной летальности по шкалам GRACE или TIMI, после применения стрептокиназы в сравнении с проурокиназой и/или альтеплазой. Впервые определено снижение выживаемости и рост числа смертей, нефатальных рецидивов ИМ и ИИ у больных пожилого и старческого возраста, которым по поводу ОКСпСТ использовалась стрептокиназа в сопоставлении с проурокиназой, с учетом степени коморбидности (при значениях индекса Charlson 6 баллов и более или Kaplan-Feinstein 8 баллов и более).

Практическая значимость исследования

С учетом полученных данных представляются перспективными оптимизация и индивидуализация подхода к выбору тромболитического препарата для лечения пациентов с ОКСпСТ в пожилом и старческом возрасте, основанные на комплексной оценке имеющихся у больного клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных признаков, вероятности реперфузии миокарда и развития осложнений ТЛТ в определенных возрастных и гендерных группах, риске смерти по прогностическим шкалам TIMI и GRACE, индексе коморбидности по Kaplan-Feinstein и по Charlson.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ установлена меньшая частота развития исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, ИИ) в течение 28 суток и большая 28-дневная выживаемость при использовании в их лечении альтеплазы в сравнении со стрептокиназой.

2а. При наличии у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ одного или сочетания следующих признаков: мужской пол, избыточная масса тела, передняя локализация ИМ, повторный ИМ, нарушения ритма и проводимости сердца, а также высоких рисков летальности по шкалам TIMI или GRACE – введение стрептокиназы сопровождается ростом количества нежелательных исходов (смерть, рецидив ИМ и ИИ) и/или снижением выживаемости в сравнении с проурокиназой или альтеплазой.

2б. При наличии у пациентов артериальной гипертензии риск развития исходов при использовании альтеплазы выше в сравнении с проурокиназой.

2в. Использование стрептокиназы и проурокиназы в отличие от альтеплазы ухудшает краткосрочный прогноз при увеличении риска госпитальной летальности пациентов (от среднего до высокого) по шкалам TIMI и/или GRACE.

3. Введение альтеплазы в сравнении с проурокиназой с целью системного тромболизиса у пациенток пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ сопровождается увеличением частоты развития острой аневризмы миокарда, что, однако, не влияет на частоту ее выявления у больных без учета пола.

4. Установлено увеличение частоты одновременного сочетания разных видов реперфузионного нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов 60 лет и старше с ОКСпСТ на фоне применения альтеплазы в сравнении с проурокиназой.

5. У больных пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ, которым вводилась стрептокиназа в сравнении с проурокиназой, выявлено большее количество нежелательных исходов и/или меньшая выживаемость при значениях индекса коморбидности по Charlson 6 баллов и более и по Kaplan-Feinstein 8 баллов и более.

Степень достоверности и апробация результатов

Проанализировано достаточное количество случаев (всего использовано 176 медицинских карт стационарных больных), проведен анализ и интерпретация 953

ЭКГ и 72 протоколов КАГ. Статистическая обработка материала проведена с помощью современного и стандартизированного для подобного рода исследований пакета компьютерных программ Microsoft Excel 7.0. Для оценки достоверности сравниваемых количественных данных использован t-критерий Стьюдента, для непараметрических данных – метод углового двухстороннего преобразования Фишера. Выживаемость и кумулятивная частота исходов определялась по способу Каплан-Мэйера, а их сравнение осуществлялось методом log-rank. Критические уровни значимости (p) при проверке статистических гипотез принимались равными 0,05 (95%) – 0,001 (99,9%).

Основные результаты диссертационной работы доложены на областном конкурсе «Молодой врач года» (Рязань, 2012), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2013), 5-й Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-м Международном форуме молодых кардиологов РКО (Рязань, 2016), межкафедральном совещании кафедр госпитальной терапии, фтизиопульмонологии с курсом лучевой диагностики, терапии ФДПО с курсом семейной медицины и факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 2016).

Внедрение результатов

Результаты настоящей работы внедрены в практику лечебно-диагностической работы отделений неотложной кардиологии ГБУ РО ОКБ и ГБУ РО ГКБ №11, терапевтического стационара ГБУ РО ГКБСМП, учебного процесса кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них в журналах – 5, в сборниках трудов – 2, в материалах конгрессов и форумов – 3, в сборниках тезисов конгрессов, конференций и форумов – 9. В том числе, 6 работ в региональной печати, 8 работ в центральной печати, 1 работа в международной печати, 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 245 источников, в том числе 102 отечественных и 143 иностранных. Текст диссертации иллюстрирован 13 рисунками и 30 таблицами.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острый коронарный синдром: структурные и патогенетические аспекты.

ОКС является рабочим термином, под которым понимается любая группа клинических симптомов, позволяющих заподозрить наличие ИМ или – нестабильной стенокардии. ОКС включает в себя ИМпST или ИМбпST; ИМ, наличие которого установлено по изменениям ферментов, биомаркерам, поздним ЭКГ-признакам и – нестабильную стенокардию [81, 64, 151, 195]. ОКСпST или ОКСбпST – диагноз после первого контакта с больным. Выделить центральное, ведущее звено ОКС, т.е. решить вопрос о наличии нестабильной стенокардии или ИМ позволяют дальнейшие исследования (наличие и титр маркеров некроза миокарда (КФК, КФК-МВ, тропонины Т и I и другие) в крови, динамика ЭКГ, КАГ) [81]. Необходимость использования данного синдрома обосновывается потребностью в срочном выборе лечебной тактики на догоспитальном этапе, до окончательной диагностики указанных выше состояний. При этом первичный диагноз ОКС ставится преимущественно на основании клинических симптомов обострения ИБС [81].

Структурной основой патогенеза ОКС в подавляющем большинстве случаев является повреждение атеросклеротической бляшки с последующим развитием тромбоза коронарной артерии [7, 35, 80]. Помимо тромбоза, в более редких случаях, клиническая и ЭКГ-картина ОКС может наблюдаться при спазме коронарных артерий, их эмболии и аномалиях развития, спонтанных диссекциях и коронаритах [24, 25, 32, 153].

При полной окклюзии магистральной артерии обычно развивается крупноочаговый трансмуральный некроз миокарда, что отражается подъемом сегмента ST на ЭКГ. При неполной окклюзии артерии на ЭКГ могут наблюдаться депрессия сегмента ST, формирование отрицательных зубцов Т, или же ЭКГ-изменения могут отсутствовать.

В целом, концепция ОКС позволяет полагать, что регистрация возникновения стойкого подъема сегмента ST сопряжена с окклюзией эпикардиальной коронарной артерии [117], в связи с чем таким пациентам показано срочное восстановление ее проходимости тем или иным способом. В качестве основной и преобладающей

причины тромбоза артерий выделяется атеросклероз с наличием так называемых осложненных (нестабильных) атеросклеротических бляшек. К нестабильным бляшкам относят – атероматозные и – часть фиброзных (с краевой васкуляризацией). Нестабильные формы атеросклеротических бляшек в интима коронарных сосудов чреваты возможными осложнениями: иъязвлением, кровоизлиянием и разрывом сосудистой стенки. При наличии атероматоза – возможен распад содержимого бляшек и нарушение целостности их фиброзных покрышек, что сопровождается образованием пристеночных или обтурирующих тромбов, а также возможным развитием эмболии атероматозными массами. Разрыв стенки артерии или сосудов, новообразованных в краях и основании бляшки, ведет к кровоизлиянию типа интрамуральной гематомы с высокой вероятностью формирования сосудистой аневризмы и практически неизбежным последующим развитием тромбоза [47].

Ключевым звеном в развитии артериального тромбоза является – повреждение эндотелия (механическое, ишемическое или метаболическое) [26, 60]. Повреждение эндотелия на поверхности атероматозной бляшки в интима коронарной артерии при ее разрыве, обнажает субэндотелиальный слой, что приводит к выделению факторов активации и агрегации тромбоцитов и формированию тромба [60, 103, 138]. Агрегация и ретракция тромбоцитов ведет к образованию первичного тромбоцитарного тромба с дальнейшим включением всего ферментного каскада свертывания [60].

Таким образом, значимым моментом в предупреждении развития ИМ, повышении эффективности лечения и снижении смертности является анатомическая реперфузия в зоне окклюзии коронарной артерии, достигаемая хирургическим или медикаментозным лизисом тромба в наиболее ранние сроки [27, 82, 126, 150, 151]. Современное состояние организации высокотехнологичной помощи в России в подавляющем большинстве регионов не позволяет обеспечить проведение раннего чрескожного вмешательства. Методом выбора поэтому остается ТЛТ, которая, при отсутствии противопоказаний, выполняется в течение 12 ч от начала ангинозного приступа. Использование ТЛТ в первые 2 ч снижает смертность от ИМ до 5%, при проведении же ее в сроки более 4 ч от начала ишемической атаки смертность

возрастает до 12,1% [33, 126, 172].

1.2. Системный тромболизис как патогенетически обоснованный нехирургический метод лечения коронарного тромбоза.

Сравнение отдельных тромболитических препаратов

Тромболитические препараты при лечении больных ИМ применяются уже более 50 лет [89, 229]. За этот период было показано, что быстрое восстановление коронарного тока крови при успешном терапевтическом лизисе тромба способно уменьшать очаг некроза, создавать условия для обратимости процесса его формирования и оптимизировать функцию пораженного миокарда [158, 159, 169, 220].

В целом, внедрение в клиническую практику ТЛТ привело к снижению 30-дневной летальности больных инфарктом миокарда до 5-8% [110, 140], тогда как в «дофибринолитическую эру» она достигала 17-18% [35].

Международные многоцентровые рандомизированные исследования также обнаруживают высокую эффективность системной ТЛТ при ИМ, особенно при раннем ее применении [129, 136, 208, 220, 228]. Согласно результатам исследования САРПМ, 2003 г., итоги ранней ТЛТ, проведенной на догоспитальном этапе, сопоставимы по эффективности с первичной ангиопластикой и превосходят аналогичные показатели эффективности терапии, проводимой в стационаре [18, 19, 135, 164, 189, 220, 223, 226, 228].

В настоящее время применение ТЛТ считается показанным при наличии характерного длительного (более 20-30 мин) типичного ангинозного приступа. При этом на ЭКГ необходимо определение устойчивого подъема сегмента ST (ОКСпST) на 1 мм, регистрируемого в отведениях I и AVL, в 2-х из II, III и AVF, 2-х последовательных отведениях V1 – V6. Регистрация впервые возникшей острой блокады левой ножки пучка Гиса также является показанием для ТЛТ [18, 19, 68, 164].

У больных ИМ без перечисленных изменений на ЭКГ (наличие ОКСбпST) проведение ТЛТ не рекомендуется. И, хотя исследование TIMI IIIa показало, что применение альтеплазы у больных с ОКСбпST приводит к снижению случаев

коронарного тромбоза [143], тем не менее, анализ всех данных по итогам тромболизиса у больных с депрессией сегмента ST выявил увеличение частоты летальных исходов в подобных случаях [166].

Противопоказания к ТЛТ условно разделяют на абсолютные и относительные.

В числе первых фигурируют: ГИ в анамнезе, ИИ, перенесенный в последние 3 месяца, серьезная травма или хирургическое вмешательство в течение последних 3 недель, желудочно-кишечные кровотечения, наблюдавшиеся в течение последнего месяца, наличие геморрагического диатеза той или иной природы, расслаивающие аневризмы аорты и других магистральных артерий.

К относительным противопоказаниям относят – ИИ ранее последних 3 месяцев, преходящие нарушения мозгового кровообращения в последние 3 месяца, прием непрямых антикоагулянтов в те же сроки, длительные реанимационные мероприятия, некорректируемая гипертония, некоторые заболевания печени (острый гепатит, декомпенсированный цирроз), обострение язвенной болезни [68, 145, 221, 233].

В целом, ТЛТ не применяют в тех случаях, когда имеется высокая вероятность геморрагий, в каком бы то ни было регионе организма. Показано, в частности, что максимальная вероятность развития ГИ, наиболее грозного осложнения ТЛТ, фиксируется в возрасте старше 75 лет, у женщин, лиц с пониженной массой тела, у страдающих артериальной гипертонией, имеющих в анамнезе цереброваскулярную патологию и у представителей негроидной расы [152, 164].

Эффективный тромболизис констатируется при купировании болевого синдрома, при быстрой положительной динамике ЭКГ и кардиоспецифических ферментов, а также – при реканализации ИСКА по данным КАГ [144, 187].

Максимальная эффективность ТЛТ наблюдается при ее применении в течение первого, так называемого «золотого часа», и спасает жизнь 65 пациентам на 1000 пролеченных, в первые 6 часов – 35 больным и – только 10 пациентам в период от 6 до 12 часов от начала клинических проявлений ИМ [83, 145].

Основной механизм действия всех тромболитических препаратов заключается в активации плазминогена, с переводом его в плазмин, осуществляющий фибринолиз.

По механизму действия выделяют не прямые активаторы плазминогена (стрептокиназа) и – прямые, которые активируют плазминоген непосредственно. К прямым активаторам относят: рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (ТАП) – альтеплазу и ее производные (ретеплаза, тенектеплаза), а также урокиназу, проурокиназу и фортеплазу. В зависимости от избирательности в отношении фибрина фибринолитики разделяют также на фибрин-неспецифичные (стрептокиназа) и относительно фибринселективные (альтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа, фортеплаза). В РФ зарегистрированы: стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа рекомбинантная и фортеплаза [97].

Стрептокиназа является прямым, фибриннеспецифичным активатором плазминогена. Представлена одноцепочным безуглеводным полипептидом с молекулярной массой 47 кДа, выделяемым из культуры β -гемолитического стрептококка. Не обладая ферментной активностью, но образуя комплекс с плазминогеном, полипептид обнажает активный центр плазминогена, переводя его в форму активного плазмина [96, 196]. В физиологических условиях плазминоген активируется двумя протеиназами – тканевым активатором плазминогена и урокиназой [60, 131, 132, 243]. Образование комплексов «стрептокиназа – плазминоген» активирует в равной степени как плазминоген, связанный с фибрином (в тромбе), так и циркулирующий в крови, что является существенным недостатком препарата. В частности, свободный плазмин, образующийся при внутривенном введении стрептокиназы инактивируется α_2 -антиплазмином, что может иметь следствием снижение фибринолитического потенциала крови [173].

Являясь полипептидом, продуцируемым β -гемолитическим стрептококком, стрептокиназа обладает свойствами антигена, вследствие чего в крови человека всегда присутствуют комплементарные антитела, в силу широкой распространенности стрептококковых инфекций в популяции. Титры антистрептокиназных антител быстро нарастают после введения препарата, достигая максимальных значений через несколько недель. У части пациентов титры антистрептокиназных антител снижаются до исходного уровня (до введения препарата) примерно через 6 месяцев, но во многих случаях титры остаются повышенными в течение 2-4 лет, что может иметь следствием как резистентность к

повторному введению, так и аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. Кроме того, примерно в 10% случаев введения стрептокиназы отмечается развитие гипотензии, что может потребовать прекращения введения препарата и проведения инфузионной терапии [137]. Вследствие перечисленных побочных последствий не рекомендуется как повторное введение стрептокиназы в течение 10 последующих лет, так и непосредственно после перенесенной стрептококковой инфекции [112].

Эффективность стрептокиназы по результатам различных исследований весьма вариабельна, что, вероятно, обусловлено индивидуально различными титрами антистрептокиназных антител. Исследование GISSI-1, посвященное оценке системной (внутривенной) ТЛТ у больных ИМ охватило более 11 000 больных, поступивших в стационар в период 12 ч после начала болевого приступа. Пациенты разделялись на 2 группы: в первой назначали стрептокиназу и стандартную терапию ОКС, а во второй проводили только стандартную терапию (контрольная группа). Госпитальная летальность в контроле составила 13,1%, а в группе получавших стрептокиназу –10,7%. Такая же тенденция сохранялась спустя год и 10 лет наблюдения [159, 216]. Результаты ISIS-2 подтвердили данные GISSI-1, попутно продемонстрировав необходимость включения в комплексную терапию больных ИМ АСК [169].

Препарат альтеплаза, полученный методами генной инженерии, является аналогом тканевого активатора плазминогена [192]. Он в физиологических условиях синтезируется и выделяется преимущественно эндотелиальными клетками в виде одноцепочной сериновой протеазы, которая под действием плазмина, калликреина, трипсина и Ха фактора свертывания превращается в двухцепочную с молекулярной массой 70 кДа. Препарат, в отличие от стрептокиназы, относится к группе фибринселективных тромболитиков, не обладает антигенными свойствами в отношении человеческого организма. Альтеплаза и ее производные активируют лишь плазминоген, связанный с фибрином. Поэтому действие данной группы препаратов, помимо специфичности в отношении тромба, вызывает меньшее истощение фибриногена, по сравнению со стрептокиназой, что теоретически уменьшает риск последующих геморрагических осложнений. Кроме того,

отсутствие иммуногенности позволяет использовать данную группу препаратов повторно, в том числе, и после проведения ТЛТ стрептокиназой [68, 176].

В последней четверти XX века начали проводиться многочисленные клинические исследования по определению сравнительной эффективности и безопасности стрептокиназы и альтеплазы. Исследование TIMI установлено, что восстановление кровотока в тромбированной коронарной артерии отмечалось практически в 2 раза чаще при лечении ТАП, по сравнению со случаями применения стрептокиназы [191, 228, 231]. По данным проспективных клинических исследований, эффективность альтеплазы несколько превышало таковую у стрептокиназы, но показатели снижения летальности после применения альтеплазы и ее производных мало отличны от аналогичных в случаях применения стрептокиназы [5, 68]. Исследование GUSTO-I, по сравнению с другими вариантами тромболизиса, показало наибольшую эффективность внутривенного введения альтеплазы в комбинации с гепарином [220]. Аналогичные результаты были продемонстрированы и в исследовании TIMI-4 [134], в котором альтеплазу сравнивали с антистрептазой [73, 94].

Рекомбинантная проурокиназа, аналогично альтеплазе, является продуктом генной инженерии. Она представляет собой одноцепочечную молекулу с молекулярной массой 46 кДа, составленную из двух полипептидных цепей, которые содержат регуляторную часть и каталитический домен фермента [83]. С помощью своей регуляторной части проурокиназа специфически взаимодействует с фибрин-связанным плазминогеном, катализируя его переход в активный плазмин, причем селективно, в зоне тромбообразования. В отличие от стрептокиназы, препарат характеризуется низкой иммуногенностью, практически не обладая антигенными свойствами, что позволяет использовать его как повторно, так и после курса лечения стрептокиназой. Причем, фибринолитическая активность его в данном сравнении гораздо более выражена [68, 83].

Опыт И.И. Староверова и других [75], применявших рекомбинантную проурокиназу в 237 случаях при ИМ в среднем через 3,3 часа после начала ангинозного приступа, показал достижение коронарной реперфузии у 74% больных. КАГ, проводимая через 90 минут после начала ТЛТ, демонстрировала признаки

реперфузии тромбированной ИСКА у 71% больных, получавших проурокиназу и у 50% тех, кому вводилась стрептокиназа. Применение проурокиназы вызывало более полноценное восстановление коронарного кровотока, чем введение стрептокиназы. У 92% больных в течение часа после начала болей ТЛТ привела к восстановлению коронарного кровотока, при этом повторный ИМ не развился у 27%. Повторные инфузии хорошо переносились больными и не вызывали побочных эффектов. Частота геморрагических осложнений была низкой. Малые кровотечения (из мест пункции, кровоточивость десен, микрогематурия) отмечались у 11% больных, большие – у 0,4% (у одного больного развился ГИ).

1.3. Особенности патогенеза и клинического течения острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику тромболитической терапии

Старение – неизбежный и необратимый этап развития человека, однако это понятие не равнозначно патологическому процессу или болезни. Изменения, наблюдаемые в организме в процессе его старения, при определенных обстоятельствах могут стать основой развития заболевания или изменить его течение. Возрастные сдвиги в ССС, не являясь первичными в этиогенезе старения, в значительной мере определяют его характер или скорость [102]. Изучение возрастных изменений ССС позволяет уточнить особенности развития и клинического течения ОКС и ИМ, поскольку нарушение анатомии и физиологии этой системы изменяют условия развития названных патологических процессов [40, 98].

ИБС настолько распространена у людей в пожилом и старческом возрасте и так часто становится у них причиной смерти, что это позволяет с определенной оговоркой называть ее «болезнью старения». Результаты многочисленных эпидемиологических исследований и наблюдений свидетельствуют о выраженном росте частоты ИБС среди лиц старших возрастных групп [98]. Многие клиницисты считают, что инволюционные изменения ССС часто напоминают патологические процессы при атеросклерозе и также могут являться матрицей для его возникновения и прогрессирования [141].

ИМ в последнее время все чаще встречается у пожилых в сравнении с людьми среднего возраста. Berman N.D. пишет, что в 1976 г. среди поступивших в патату интенсивной терапии пациенты 70 лет и старше составляли около 21% [115]. А в конце 90-х гг. с ИМ было госпитализировано, по разным данным, уже 37-70% больных старше 75 лет [76]. Распространенность ИМ в старческом и пожилом возрасте связывают со многими факторами: с наличием атеросклероза, ИБС, стенокардии, артериальной гипертензии у лиц мужского пола, а также с имеющимся СД у женщин. При этом, одним из самых значимых факторов, которые могут влиять на исход при ОКС и ИМ, считается пожилой возраст больных. Kotamski M. et al. пишут, что 50% смертей от ИМ приходится на пациентов 75 лет и старше [173]. Сегодня актуальность проблемы роста заболеваемости ИМ и смертности от него среди лиц пожилого и старческого возраста растет параллельно увеличению продолжительности жизни.

Своевременная диагностика и выбор эффективного метода лечения ОКС и ИМ представляют сложность у больных из старших возрастных популяций. К этому предрасполагают особенности течения патологических процессов в ССС у пожилых лиц и измененная реактивность организма на внешние воздействия, в том числе и на лечебные мероприятия [41].

Многие авторы выделяют возрастные факторы, способствующие коронароатеротромбозу и ИМ. Это увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, повышение коагуляционного потенциала, снижение функциональных резервов фибринолитической системы и нарушение регуляторных систем гемокоагуляции [106]. Важная роль в тромбообразовании принадлежит снижению скорости кровотока, в частности, капиллярного и пристеночного, в связи с извитостью и дилатацией сосудов. Оказывают влияние на развитие тромбов и возрастные изменения сосудистой стенки, снижение ее проницаемости [98].

Течение уже развившегося ИМ у пожилых лиц обладает своими особенностями, и, в значительной степени, они определяют трудности диагностики и лечения ИМ. По мнению ряда авторов, у пожилых больных чаще развиваются атипичные и «немые» формы заболевания. Могут отсутствовать «классические» ангинозные приступы, единственными клиническими проявлениями могут быть

диспноэ или выраженная слабость, что часто списывается на возрастные проявления [133]. М.С. de Bruyne et al. пишут, что после 60 лет в 2-2,5 раза выше удельный вес асимптомных ИМ [188], а Дядык А.И. и другие чаще у пожилых пациентов видели клинику ОКС по типу одышки, синкопе или инсультов [21]. Помимо этого, данная возрастная группа нередко характеризуется другой сопутствующей патологией, такой, как перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, СД, ХБП, ХНЗЛ или анемия, стирающими и маскирующими проявления ИМ [45, 74, 77, 129].

Описано, что от 38% до 50% пациентов пожилого и старческого возраста, имеющие ЭКГ-признаки перенесенного ИМ, не могут указать на какие-либо его симптомы в своем анамнезе [184, 211]. В то же время, на фоне склеротических изменений миокарда более реально возникновение обширной области некроза, преимущественного поражения субэндокардиальных отделов сердечной мышцы [21].

У больных ИМ 60 лет и старше ожидается значительно больше осложнений этого заболевания. Так, при оценке механических повреждений от ИМ (разрывы миокарда, острая митральная регургитация, развившаяся из-за отрыва хорд) у пожилых лиц, было обнаружено, что это происходит в 9,6% случаев. Разрывы чаще случаются у женщин, больных с выраженной дислипидемией, с крупноочаговым поражением миокарда, реже – у курящих, с предынфарктной стенокардией [6].

В связи с измененным течением ОКС большее значение в диагностике приходится на инструментальные и лабораторные методы. Однако, у пожилых пациентов далеко не всегда в остром периоде заболевания определяется смещение сегмента ST относительно изолинии. ЭКГ-проявления чаще принимают вид инверсии зубца Т. Также, при повторных ИМ может наблюдаться нивелирование ранее имевшихся изменений. Это так называемая “псевдонормализация” ЭКГ – реверсия или сглаживание зубцов Т [21]. Этим обусловлено то, что клинко-инструментальные показатели локализации ИМ и ПИКС совпадают с данными аутопсий только в 85,5% случаев смерти больных старческого возраста [98]. Следует отметить, что у пациентов с выраженным кардиосклерозом изменение активности ферментов также может быть незначительным даже при большой площади поражения [6].

Таким образом, атипичная симптоматика, клинически более тяжелое течение, частое развитие осложнений, трудности диагностики и неблагоприятный прогноз – вот отличительные особенности течения ОКС и ИМ у лиц старческого и пожилого возраста [98].

В настоящее время пожилой и старческий возраст принято рассматривать в качестве самостоятельного и независимого фактора риска у больных ИМ [3, 45, 218]. Доказано, что уровень летальности пациентов тесно сопряжен с этим фактором, составляя около 3% у лиц моложе 65 лет и более 30% в возрасте 85 лет и старше. Летальность от ИМ у больных старше 75 лет достигает, по другим сообщениям, 45% [107, 219]. В экономически развитых странах люди пожилого возраста представляют до 13% всего населения [161, 205], и, вместе с тем, именно на долю пожилых людей приходится около 36% всех ИМ и 60% летальности от этой патологии [157, 182].

Нечеткая симптоматика, позднее поступление в стационар и частое наличие тяжелых сопутствующих заболеваний значительно снижают количество больных пожилого и старческого возраста, которым тромболизис не противопоказан и тактически возможен [107]. В частности, отмечено, что в первые 6 часов от начала ангинозного приступа за врачебной помощью обращаются и получают к ней доступ около 38% больных моложе 55 лет и – лишь 18% пациентов в возрасте старше 75 лет [197]. По данным Cooperative Cardiovascular Project, лишь 22% пожилых больных ИМ получают ТЛТ в течение 30 мин от времени поступления в стационар, в то время как подобная задержка проведения тромболизиса ведет к увеличению 30-дневной смертности примерно на 9% [114, 129, 147].

1.4. Вопросы эффективности тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в пожилом и старческом возрасте

Актуальной проблемой в лечении ОКС и ИМ является совершенствование подходов к ведению больных, ведущее к уменьшению числа осложнений, возникающих по ходу терапии, и снижению летальности [28]. При этом оптимизация лечения с целью достижения указанных целей особенно важна в

группах пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом. К этой категории особенно следует отнести лиц пожилого и старческого возраста, у которых риск побочных эффектов лечения часто превышает его предполагаемую пользу в связи с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и особенностей физиологии, связанных с возрастом [105].

Несмотря на то, что в течение последних более чем 20 лет ТЛТ является стандартом лечения ОКСпST, необходимость ее у пациентов старших возрастных групп продолжает оставаться предметом обсуждений.

Основным критерием, определяющим эффективность той или иной терапии, является летальность (в том числе госпитальная). За последние годы выполнено много больших международных исследований, касающихся влияния ТЛТ на течение и прогноз у больных ИМ, в которых было показано, что тромболизис статистически значимо уменьшает ближайшую летальность и улучшает прогноз при ИМ. Однако, как правило, при планировании крупных трайлов верхняя возрастная граница больных была в пределах 60-75 лет. В рандомизированных клинических исследованиях, результаты которых являются основой современных руководств по лечению ИМ, больные в возрасте более 75 лет составляли лишь 14% от общего числа обследованных [105]. Только некоторые исследования включали пациентов без ограничения по возрасту. Так в EMERAS, GUSTO-I брали всех больных, в TIMI 4 все пациенты до 80 лет включались в набор. В других же проводившихся многоцентровых исследованиях, посвященных ТЛТ у больных ИМ (GISSI-1), примерно только 10% пациентов было старше 70 лет. Отдельных, обширных и репрезентативных рандомизированных исследований по ТЛТ среди пожилых пациентов не проводилось [154]. Поэтому имеющиеся результаты предыдущих трайлов и выводы из них неоднозначны.

Тем самым, возможность экстраполяции результатов, полученных на более молодых пациентах, на лиц пожилого и старческого возраста становится, по меньшей мере, сомнительной.

Также различия в результатах рандомизированных клинических исследований и национальных регистров могут быть обусловлены рядом других причин. Известно, что в рандомизированные исследования обычно включаются больные с

меньшим количеством сопутствующих болезней и осложнений. Например, в GUSTO-I, у пациентов 75-85 лет в сравнении с аналогичной возрастной группой Национального регистра США имелось значительно меньшее количество больных СД, передним ИМ, инфарктом с ОЛЖН II-IV класса по Killip, а также имеющих аортокоронарное шунтирование в анамнезе. Кроме того, пожилые лица после применения им ТЛТ на практике наблюдаются обычно гораздо менее тщательно, чем молодые, и чем это проводится в рандомизированных исследованиях. Между тем, даже проспективное исследование GUSTO-I показало значительно большую степень посттромболитической гипокоагуляции (увеличение среднего АЧТВ) в период 12-24 ч у пациентов 75-85 лет, по сравнению с больными в возрасте до 65 лет [236]. Подобная избыточная гипокоагуляция может иметь свое, особое значение в увеличении летальности лиц старческого возраста, особенно обусловленной геморрагическими осложнениями. Кроме того, в проспективные исследования обычно бывают вовлечены пациенты пожилого и старческого возраста, имеющие более короткий промежуток времени от начала болевого синдрома до госпитализации, нежели это наблюдается на практике [174].

Несмотря на данные факты, нельзя не считаться с описанным ранее влиянием лечения, в частности ТЛТ, на госпитальную смертность среди пожилых больных ИМ. В целом, мнения на этот счет разделены на три группы. Так, ряд авторов полагают, что высокая частота нежелательных исходов связана с недостаточным использованием тромболитика у данной группы больных. Другие исследователи утверждают, что ТЛТ только усугубляет и без того серьезное положение пациентов 60 лет и старше с ИМ [160]. По их мнению, с началом активного применения ТЛТ выросла ближайшая летальность у больных женского пола старше 70 лет примерно на 8%. И, наконец, существует третья группа авторов, которые считают, что ТЛТ просто бесполезна среди этой категории больных ОКСпST и на исход не оказывает никакого влияния.

Так, в частности, из данных Т.В. Тавровской и соавторов [28] следует, что ТЛТ с применением стрептокиназы приводит к снижению госпитальной летальности у пациентов в возрасте до 65 лет, но у лиц более старшего возраста не оказывает благоприятного эффекта на выживаемость. Н.Г. Первова и соавторы [96]

не получили статистически значимых различий в госпитальной летальности между группами использования и неиспользования ТЛТ у лиц старше 70 лет (14% и 24,2% соответственно).

G. Chapidze et al., приводя данные о благоприятном влиянии ТЛТ на выживаемость у пациентов старше 70 лет, называют показатели госпитальной летальности в группе применения ТЛТ (стрептокиназа), статистически несущественные по отличиям с группой, где она не применялась (17% и 26% соответственно). При этом отношение выживших/умерших в данном исследовании составило 25/5 в группе тромболизиса и 26/9 - в группе его неиспользования [123].

В исследовании Р.Ю. Резцова и соавторов, у пациентов с ИМ в возрасте старше 75 лет в группе ТЛТ госпитальная летальность составила всего 14% против 50% в группе, где ТЛТ не использовалась [63]. В то время, как зарубежные авторы показывают, что госпитальная летальность при ТЛТ в этой возрастной группе составляет от 20% до 30%, при средней продолжительности пребывания в стационаре около 5-7 дней [105, 148, 244]. Столь низкую летальность, в данном исследовании, противоречащую общему тренду, можно объяснить лишь более тщательным отбором пациентов в группу ТЛТ с максимальным учетом противопоказаний к ее проведению. К сожалению, результаты ряда работ отечественных ученых порой также бывает сложно оценивать из-за отсутствия подробного клинического описания тех пациентов, кому ТЛТ не проводилась [28].

В исследовании GUSTO-I была показана 30-дневная летальность от ИМ в зависимости от возраста: 9,5% – от 65 до 74 лет, 19,6% – от 75 до 85 лет и 30,3% – более 85 лет. Видно, что начиная с 75-летнего рубежа этот показатель резко увеличивается. Кроме того, там же были указаны основные причины летальности – инсульты, гемorragии, кардиогенный шок и рецидивы ИМ. При этом 30-дневная летальность у пожилых была 17,8% против 4% у лиц более молодого возраста. Среди умерших пожилых пациентов преобладали женщины, лица с артериальной гипертензией, многососудистым поражением коронарного русла, первичным и, особенно, передним ИМ, а также те, у кого введение тромболитика было начато между 3 и 6 часами от начала симптомов.

Исследование GISSI (1215 пациентов в возрасте 75 лет и старше), показало

статистически незначимое сокращение 21-дневной летальности после проведения ТЛТ (28,9% против 33,1%) [146]. В то же время, исследование ISIS-2 (1702 пациента в возрасте 75 лет и старше) констатировало существенное сокращение 35-дневной смертности (15,8% против 23,8%) после введения стрептокиназы [169].

Метаанализ, проведенный Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT, 5754 пациента в возрасте 75 лет и старше), показал снижение эффективности ТЛТ с возрастом, так как не было получено достоверного снижения смертности после применения тромболитиков (24,3% против 25,3% в группе плацебо) [166]. Возможно, эти результаты были обусловлены не вполне корректным подбором пациентов для терапии. Например, включались пациенты с депрессией сегмента ST, что имело место в ранних исследованиях по ТЛТ. При более позднем анализе данных FTT White продемонстрировал достоверное сокращение смертности (26% против 29,4%) среди пациентов в возрасте 75 лет и старше [107].

Таким образом, при анализе больших многоцентровых исследований видно, что вопросы применения ТЛТ именно у старших возрастных групп освещены весьма недостаточно и имеют противоречивый характер.

Смертность от ИМ увеличивается с возрастом, и некоторые авторы считают его важным и единственным предиктором такого роста. Несмотря на то, что в последние годы госпитальная летальность больных ИМ пожилого возраста в целом снизилась, все же она остается настолько высокой, что необходимы поиски других причин этого факта. Многих исследователей интересует, только ли возраст оказывает влияние на высокую летальность или сочетание его с какими-то другими факторами. Авторы говорят о том, что пожилые не могут составлять однородную группу высокого риска, только исходя из возраста. Так, некоторые считают, что возраст становится важным предиктором смертности лишь при наличии ХСН. Связь смертности с ОЛЖН усматривает меньшее количество исследователей. Некоторые говорят о влиянии на госпитальную летальность у пожилых локализации ИМ, причем Н. Bueno et al. утверждают, что это задний ИМ, а А.А. van Oeffelen et al. что – передний [148, 185]. Вообще же, считается, что определенная локализация ИМ дает плохой прогноз только в комбинации с другими факторами. Например, сочетание переднего ИМ и АВ-блокады ряд авторов описывают как

неблагоприятное [139].

Некоторые кардиологи говорят о влиянии пола, в частности, женского, на повышенную смертность при ИМ, другие – о сочетании гипотонии и обширного ИМ. ТЛТ у женщин старше 75 лет, в отличие от мужчин того же возраста, не сопровождается снижением летальности и оказывается существенно выше [241]. Пациентки женского пола в пожилом и старческом возрасте относятся к той категории, у которых предполагаемая польза от проведения ТЛТ требует дальнейших исследований. В частности при анализе однолетней летальности не выявлено существенной разницы по результатам в группах с ТЛТ и без ТЛТ у женщин старше 75 лет [28, 207]. Более высокие показатели летальности у женщин в сравнении с мужчинами, независимо от выбранной тактики лечения, общеизвестны [234]. Вероятной причиной данного феномена являются гендерные различия в физиологии и патофизиологии прогрессии атеросклероза, более медленной у женщин, и развития ИМ, а также то, что в сравниваемых группах средний возраст лиц женского пола обычно превышает аналогичный показатель у мужчин [120, 234]. Кроме того, более низкая масса тела, обычно свойственная женщинам, по мнению ряда исследователей, является независимым предиктором таких неблагоприятных исходов ИМ, как разрывы миокарда и ГИ [117, 120, 227].

Есть публикации об отрицательном влиянии на смертность у пожилых больных ИМ полной блокады левой ножки пучка Гисса, пароксизмальной фибрилляции предсердий, осложнившей течение ИМ при условии проведения тромболизиса, повышенного уровня креатинина крови [66].

Анализ литературы по определению неблагоприятных факторов краткосрочного прогноза у больных ИМ выявил следующее. По мнению российских кардиологов, в первые часы ИМ предикторами ближайшей летальности являются ОЛЖН и нарушения ритма сердца [46, 76]. Однако, нельзя ориентироваться только на эти факторы, так как возможное расширение зоны некроза может существенно изменить прогноз. К группе с худшим прогнозом при поступлении были отнесены больные с повторным ИМ, с длительно некупируемым ангинозным болевым синдромом, с ОЛЖН, аритмиями, с декомпенсированным СД, избыточной массой тела и с тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе [48].

По данным многофакторного анализа, кардиологами США [184] были выделены показатели, наиболее тесно связанные со стационарной летальностью. Ими стали возраст старше 60 лет, передняя локализация ИМ, повторный ИМ, ХСН, имевшая место до настоящего ИМ, рецидивирующее течение ИМ в ранние сроки, ХНЗЛ, СД, ЧСС свыше 100 ударов в минуту, ОЛЖН II-IV класса по Killip, выраженная систолическая дисфункция левого желудочка, ФВ ниже 40%, активность КФК крови более 2000 МЕ/л, повышение креатинина и мочевой кислоты крови во время госпитализации, ФЖ, возникшая позже 24 ч от начала ИМ, полная блокада ножек пучка Гисса, возникшая в ранние сроки ИМ, АВ-блокада III степени, фибрилляция предсердий в первую неделю ИМ, частая ЖЭС и ЖТ, за исключением первых 2 суток заболевания, нарастающая интенсивность ангинозной боли, ранняя постинфарктная стенокардия. Отсюда видно, что пожилой возраст занимает одно из первых мест в перечне неблагоприятных факторов. Однако, только в сочетании с другими признаками он становится предиктором стационарной летальности.

В то же время необходимо отметить следующее. Метаанализ ГТТ показал, что ТЛТ более эффективна у больных с высоким риском неблагоприятного исхода ИМ. Так, если до 55 лет ТЛТ спасала 11 жизней, то с 55 до 64 лет – уже 18 жизней, а с 65 до 74 лет – 27 жизней на 1000 пролеченных больных. У больных старше 75 лет этот показатель резко падал до 10 спасенных жизней [166].

Несомненно, ТЛТ существенно изменяет клиническое течение ИМ, поэтому нельзя забывать и о других влияющих на прогноз факторах. Отправной точкой всех клинических изменений при ТЛТ у больных ИМ, за исключением ряда осложнений этой терапии, принято считать наличие или отсутствие реперфузии ИСКА [51]. Имеются работы, авторы которых пытались определить предикторы эффективного тромболизиса и их влияние на прогноз. Те немногие ученые, которые анализировали влияние восстановления кровотока в ИСКА у больных ИМ пожилого или старческого возраста, склоняются к мнению, что и у этих пациентов реперфузия ИСКА приводит к уменьшению частоты развития ХСН, улучшает сократимость и амплитуду движения стенок в месте ИМ, снижает частоту желудочковых нарушений ритма и проводимости и, таким образом, способствует снижению количества летальных исходов у больных [65]. Эти данные во многом совпадают с

результатами больших многоцентровых исследований, куда обычно не включались больные старших возрастных групп [169]. В то же время существует группа авторов, которые считают, что на более тяжелое течение ИМ у пожилых пациентов при прочих равных условиях влияют не отсутствие реперфузии, а другие факторы, такие, как низкая ФВ или многососудистое поражение коронарного русла [119].

Известно, что проблема определения эффективности ТЛТ у разных категорий пациентов диктует ученым необходимость сравнительного анализа различных параметров клинической картины, результатов лабораторно-инструментального обследования для определения необходимости проведения экстренных реваскуляризационных мероприятий «у постели больного» [213]. В качестве оценки предсказательного риска развития осложнений при ОКС, а, следовательно, и выбора тактики ведения пациента, был предложен целый ряд систем (шкал), учитывающих независимые предикторы основных коронарных событий (смерть, крупноочаговый ИМ), выявленные в результате наблюдения больных в крупных испытаниях различных методов лечения (TIMI, GRACE, PURSUIT, FRISC-2). В отечественных рекомендациях для оценки риска наиболее часто используется шкала TIMI [237, 239]. В данной системе определение риска неблагоприятных событий в течение 14 суток (смерти, рецидива ИМ, повторяющейся тяжелой ишемии) основано на суммарной балльной оценке следующих показателей (по 1 баллу за наличие каждого показателя): возраст старше 65 лет, больше 3-х коронарных факторов риска, стенозы коронарных артерий на выполненной ранее ангиограмме, наличие смещений сегмента ST, более двух приступов стенокардии в предшествующие 24 ч, применение аспирина в предшествующие 7 дней, повышение уровня «сердечных маркеров». Максимальное число баллов – 7. Риск смерти в течение двух недель колеблется от 4,7% (0-1 балл) до 40,9% (6-7 баллов).

Стратификация риска смерти в стационаре по шкале GRACE основана на клинических характеристиках (возраст, ЧСС, систолическое АД, степень ОЛЖН по классификации Т. Killip, 1967 г., наличие остановки сердца на момент поступления пациента), оценке изменений на ЭКГ и биохимических маркеров (кардиоспецифические ферменты, уровень креатинина сыворотки) [183]. Подсчет баллов по шкале GRACE возможно выполнить либо вручную (по специальным

существующим таблицам), либо автоматически (с помощью программ-приложений и онлайн-калькуляторов). При этом, тяжесть ОЛЖН по Killip оценивается следующим образом: класс I – отсутствие признаков застойной сердечной недостаточности; класс II – наличие хрипов в легких и/или повышенного давления в югулярных венах; класс III – наличие отека легких; класс IV – наличие кардиогенного шока. Количество баллов по каждому признаку суммируется. По итоговой сумме баллов определяется прогностический риск госпитальной летальности пациента: ≤ 108 баллов – низкий риск ($< 1\%$); 109-140 баллов – средний риск (1-3%) и > 140 баллов – высокий риск ($> 3\%$).

Таким образом, возможности ТЛТ у больных ИМ старше 60 лет все еще не определены и в целом, и в отдельных подгруппах этой категории пациентов.

1.5. Вопросы безопасности тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в пожилом и старческом возрасте

Общепризнанными негативными последствиями ТЛТ являются ретромбоз коронарных артерий, геморрагии различной локализации и интенсивности: внекардиальные (наиболее грозное проявление – ГИ), являющиеся следствием реактивной посттромболитической гипокоагуляции, и – кардиальные – как результат запоздалой реперфузии. При этом, хотя частота возникновения разрывов сердечной мышцы при ТЛТ существенно превышает частоту развития ГИ (например, в возрастной группе 75 лет и старше инсульты развиваются у 2-5% пациентов, в то время как разрывы - у 1-16%), основополагающие зарубежные публикации и руководства по ведению пациентов с ИМ большее внимание уделяют именно проблеме ГИ, а не ранних разрывов миокарда [103, 105].

ТЛТ у пациентов пожилого возраста сопровождается повышенным риском геморрагических осложнений, включающих в себя желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из мест пункций, развитие инсультов, в том числе ГИ, более частую необходимость гемотрансфузий. В исследованиях GUSTO-I и TIMI зарегистрировано развитие инсультов у 0,6-2% больных и внутримозговых гематом у 0,3% пациентов [177, 209, 232]. Метаанализ ФТТ [166], проведенный среди пациентов 75 лет и старше, получавших ТЛТ, показал достоверное повышение

числа инсультов (2% против 1,2% у более молодых пациентов) и других серьезных геморрагических осложнений (1,1% у пациентов, получавших ТЛТ, и 0,5% в контрольной группе).

Но, впрочем, геморрагические осложнения при проведении ТЛТ чаще представлены кровотечениями из мест венепункций и микротравм (например, десны), что не требует дополнительного лечения и не влияет на прогноз [163].

Основными факторами риска геморрагических осложнений являются возраст старше 75 лет, черная раса, женский пол, перенесенный инсульт, низкий вес (менее 65 кг для женщин и 80 кг для мужчин), прием непрямых антикоагулянтов или коагулопатии с МНО>4, применение тканевых активаторов плазминогена (по сравнению со стрептокиназой) [167].

Кровотечения, могущие вести к серьезным последствиям, вплоть до летального исхода, осложняют ТЛТ достаточно часто [109, 117, 129, 168, 209]. Риск внутренних кровотечений, по данным различных исследований, составляет от 0,2 до 1%, в среднем 0,5% [129].

В GUSTO-I риск развития инсульта после проведения ТЛТ увеличивался с возрастом (0,8% у пациентов в возрасте моложе 65 лет, 2,1% у пациентов в возрасте 65-74 лет, 3,4% у пациентов в возрасте 75-84 лет и – 2,9% в маленькой группе пациентов в возрасте старше 85 лет) [107].

Имеются данные, позволяющие заключать об увеличении числа осложнений, особенно внутричерепных кровоизлияний, при употреблении более активных тромболитиков. В исследовании GUSTO-I найдено достоверное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов, которым проводилась ТЛТ альтеплазой (1,55% по сравнению с 1,4% у пациентов, получавших стрептокиназу) [107], в исследовании INJECT у пациентов, получавших ретеплазу (производное альтеплазы) частота внутричерепных гематом составляла 0,77%, а при применении стрептокиназы всего 0,37%. Еще в большей степени эти различия были выражены у пациентов пожилого и старческого возраста.

Многие рандомизированные исследования, являющиеся основой действующих рекомендаций, показывают снижение летальности при ТЛТ у пациентов пожилого и старческого возраста [107, 166]. Однако, данные некоторых

национальных наблюдательных регистров демонстрируют либо отсутствии положительного эффекта ТЛТ [207, 230], либо свидетельствуют о ее неблагоприятном влиянии на краткосрочную (30-дневную) выживаемость пациентов в возрасте 75 лет и старше [174].

В этой связи, высказываются предположения, что увеличение постфибринолизной летальности может быть связано с тем, что ТЛТ изменяет структуру смертности, в частности – в сторону учащения ранних разрывов миокарда у пожилых пациентов [142, 148, 180, 234].

Существует деление разрывов сердечной мышцы на острые (в первые 30 минут), подострые, или ранние (в первые 72 часа), и поздние [130, 155, 190].

Ретроспективные исследования последних лет показывают, что ранние разрывы сердечной мышцы у пожилых лиц вероятнее всего являются непосредственным осложнением ТЛТ. Во всяком случае в «дотромболитическую эру» разрывы сердечной мышцы регистрировались преимущественно на 5-7 сутки после развития ИМ. В настоящее время при использовании ТЛТ большинство разрывов развивается в первые 24 часа после введения тромболитика [120].

Анализ Национального регистра США, включавшего 35000 пациентов [113], показал, что ТЛТ парадоксально ускоряет появление этого смертельного осложнения.

По данным регистра SHOCK [203], применение ТЛТ сопровождалось 75% разрывов, развивавшихся в первые 47 часов от начала ангинозного приступа. При этом соотношение разрывов сердечной мышцы среди умерших в группах тромболитизиса и его неиспользования в другом, аналогичном исследовании [234] составило 29,3% против 16,8% при наличии достаточной статистической достоверности отличия данных показателей.

Имеются также данные других исследований [142, 180], свидетельствующие о наличии существенно более частых случаев разрывов миокарда у пациентов с ИМ старше 70 лет при тромболитизисе стрептокиназой в сравнении с теми, кому тромболитизис не проводился (20/47 против 47/237). Аналогичные результаты получены в исследованиях отечественных авторов [28].

Предполагаются три возможных механизма, способных объяснить увеличение

количества ранних разрывов сердечной мышцы у пациентов, получающих ТЛТ: 1) кровоизлияние в ишемизированную зону при ее реперфузии; 2) повышенная деструкция коллагена и ограничение его синтеза; 3) миграция лимфоцитов в зону инфаркта, инициирующая абсорбцию коллагена и протеолиз [234].

По всей видимости, первый из перечисленных является ведущим. Во всяком случае, при разрывах миокарда, после ТЛТ, аутопсия обычно выявляет массивные гемorragии в миокард с разрывом сердечной мышцы в центре зоны некроза [142, 180], в то время как без использования тромболитика разрывы обычно происходят на границе между некротизированным и здоровым миокардом [117].

В целом, несмотря на совершенствование медикаментозной терапии, и хирургических технологий, летальность вследствие разрывов сердечной мышцы остается и составляет при разных способах реваскуляризации и в разных возрастно-половых группах от 8% до 54% в структуре смертности и от 1% до 16% от общего числа больных ИМ [120, 121, 148].

Обсуждается ряд факторов высокого риска развития разрывов сердечной мышцы, каждый из которых, по всей видимости, имеет самостоятельное значение: возраст старше 70 лет, женский пол, отсутствие ИМ в предшествующем анамнезе, однососудистое поражение, передний инфаркт миокарда, поражение более 20% миокарда левого желудочка, сниженная масса тела, систолическое артериальное давление более 160 мм рт. ст., поздняя реваскуляризация [117, 121, 162, 180, 181, 203, 234]. Кроме того, отмечено, что разрывы сердечной мышцы чаще развиваются при наличии QS-комплекса на ЭКГ [130, 203].

В результате многочисленных исследований можно констатировать, что распространенность и глубина инфаркта, положительно коррелирует с вероятностью разрыва сердечной мышцы из-за парадоксального движения зоны некроза, почему ранние разрывы миокарда чаще возникают при тромбозе передней межжелудочковой коронарной артерии и передних инфарктах миокарда. Подобным разрывам способствует также сочетание повышенного АД с истончением стенки левого желудочка и дилатацией его полости. Кроме того, высокое АД способствует повышению напряжения стенки левого желудочка, что ведет к разрывам миокардиальных волокон во время систолы. И, наконец, разрывы могут быть

результатом «реперфузионного повреждения», когда успешная реперфузия ускоряет процессы воспаления и заживления, а быстрая абсорбция из зоны некроза усиливает процессы протеолиза, что ведет к истончению некротизированной зоны и последующему разрыву. Возможно этим объясняется, почему при проведении ТЛТ разрывы появляются раньше, и чаще, чем в «дотромболитическую эру» [120, 227].

В исследовании GISSI-2 [224] было установлено, что применение ТЛТ сопровождается увеличением ранних разрывов сердечной мышцы, коррелируемых с возрастом, являясь причиной смерти у 86% умерших в возрасте старше 70 лет против 19% – младше 60 лет. Использование первичного чрескожного вмешательства, снижая количество разрывов миокарда в структуре смертности, в сравнении с ТЛТ практически не изменяет этих соотношений [227].

В качестве вероятной причины высокой частоты развития разрывов миокарда у пожилых пациентов рассматриваются возрастные органические изменения миокарда, приводящие к снижению компенсаторных реакций в ответ на внезапно развившуюся ишемию и не менее «внезапную» терапевтическую реперфузию [121].

Причиной того, что разрывы миокарда чаще встречаются при первичном ИМ, вероятно, может быть отсутствие эффекта ишемического прекондиционирования (наличие феномена периодических кратковременных нелетальных циклов ишемии и реперфузии) у этих больных [61], в силу чего отсутствие развитых коллатералей, недостаточное развитие фиброзного каркаса миокарда, стимулируемое хронической (периодической) гипоксией [47], а также неполноценная метаболическая «готовность» миокардиоцитов к внезапному развитию продолжительного периода острой ишемии может быть причиной более частых разрывов при однососудистых окклюзиях [234].

Отсутствие эффекта преишемического кондиционирования возможно объясняет более частое развитие разрыва сердечной мышцы у пациентов, у которых ИМ является первым проявлением ИБС [121].

Считается, что, несмотря на доказанное улучшение общей выживаемости, ранняя ТЛТ уменьшает частоту разрывов миокарда, а поздняя - увеличивает, [117, 120, 121, 162, 227]. С другой стороны, S. Polic et al. [181] не обнаружили существенной разницы в частоте разрывов сердечной мышцы между группами

раннего (до 6 часов) и позднего (более 6 часов) тромболизиса.

Восстановление кровотока в ИСКА как цель ТЛТ часто сопровождается реперфузионными нарушениями ритма и проводимости, которые, с одной стороны, являются неинвазивными критериями возобновления проходимости ИСКА, но с другой – могут значительно ухудшать прогноз, в частности, у больных пожилого и старческого возраста.

По данным метаанализов, повышенная смертность больных с ТЛТ в первые сутки развития ИМ связана как раз с ФЖ и ЖТ, частота которых составила 2,5-14,3% [82]. Но Rask-Madsen et al. [193], считают, что 50% больных ИМ старше 80 лет умирают в течение 1 года, если у них была зарегистрирована ФЖ в первые 2 недели ИМ.

АВ-блокада III степени, по мнению T. Engstrom et al. [149], чаще встречается у больных, получавших ТЛТ и у лиц в возрасте старше 70 лет, что почти в 2 раза увеличивает стационарную летальность у этих больных.

Относительно безопасным и сравнительно легко переносимым пациентами является ускоренный идиовентрикулярный ритм, который, по некоторым данным, развивается в 80% случаев и часто не требует специфического лечения. Синдром «брадикардии-гипотонии» наблюдается у четверти пациентов с признаками реперфузии миокарда на фоне ТЛТ, чаще при нижней локализации ИМ и купируется самостоятельно или введением атропина и/или восполнением объема циркулирующей крови [199].

По данным И.В. Максимова, ЖЭС в результате реперфузии ИСКА развивалась в 42,8%, синусовая брадикардия – в 40% [50].

Считается, что фибринолитические препараты обладают «следовой» прокоагулянтной способностью за счет истощения, а затем компенсаторного усиления свертывающего потенциала крови [125]. Так как при старении нарушаются процессы гемостаза, то теоретически можно ожидать более резкую гиперкоагуляцию после проведения ТЛТ у лиц пожилого и старческого возраста, чем у больных среднего возраста и, как следствие, развитие реокклюзии коронарного русла [204]. В нескольких работах у пациентов 60 лет и старше обнаружено более длительное время гиперкоагуляции [222]. Отдельные

исследователи придают значение более выраженной гиперхолестеринемии на увеличение числа реокклюзий [238]. Некоторые ученые считают, что частота рецидивов ИМ увеличивается с возрастом больных при проведении ТЛТ и достигает 4,4-9,2% в зависимости от гендерной принадлежности и локализации ИМ [127], а по мнению российских кардиологов, у пациентов 75 лет и старше имеется определенный рост не только реинфарктов при проведении ТЛТ – 17,6% против 5,3%, но и постинфарктной стенокардии [78, 79].

Международные многоцентровые исследования часто описывают ситуацию по рецидивам ИМ в целом, без разделения по гендерным и возрастным группам. По данным SWIFT, реинфаркты регистрировались после ТЛТ у 15,1% больных [212]. В исследовании TAPS описана реокклюзия на 21-й день у 6,3% больных, а в КАМІТ – у 1-10% пациентов в зависимости от введенного тромболитика [104].

Таким образом, анализ имеющейся литературы показал, что вопросы целесообразности и безопасности применения ТЛТ у старших возрастных групп пациентов освещены недостаточно и часто носят неоднозначный характер.

1.6. Вопросы полиморбидной патологии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST пожилого и старческого возраста

В течение всего XX века доля людей пожилого и старческого возраста в общей численности населения мира постоянно увеличивалась. Ожидается, что эта тенденция сохранится и в XXI веке. Еще 20 лет назад казалось, что демографическое старение населения свойственно исключительно развитым странам. Но в настоящее время стало очевидно, что этот процесс охватил практически весь мир [242].

Профилактика и лечение хронических заболеваний обозначены ВОЗ как приоритетный проект второго десятилетия XXI века, направленный на улучшение качества жизни населения планеты. Увеличение продолжительности жизни происходит благодаря крупным научным исследованиям в патофизиологии, генетике, фармакологии хронических заболеваний. Но, несмотря на это, ожидается рост числа больных с несколькими хроническими заболеваниями (полиморбидность). Степень полиморбидности закономерно увеличивается с возрастом, так у 80% пожилых людей имеется одновременно 3 и более заболевания

[11, 12, 13, 62]. Распространенность полиморбидности, согласно исследованию М. Fortin, составляет от 69% у больных молодого возраста, до 93% среди лиц средних лет и до 98% – у пациентов старшей возрастной группы. При этом, число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 – у пожилых больных. Число полиморбидных заболеваний также существенно повышается с возрастом — с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше. По данным отечественных исследователей, основанных на патологоанатомических материалах, частота полиморбидности составляет 94,2% [12, 13, 34].

Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс. Полиморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Наличие полиморбидных заболеваний является серьезной проблемой при оказании медицинской помощи в стационарных условиях, в частности способствует увеличению срока пребывания пациента на койке, приводит к длительной и стойкой нетрудоспособности, препятствует проведению реабилитационных мероприятий. При этом повышаются и экономические затраты на лечение [74].

Подверженность ИБС людей старших возрастных групп обуславливает частую встречаемость у данных больных ко- и полиморбидной патологии. Течение основной болезни, лечебные и профилактические программы соответственно во многом будут зависеть от сопутствующих заболеваний. Большинство исследователей связывают неблагоприятные исходы ИБС, прежде всего, с наличием сопутствующей патологии [74].

Одними из частых коморбидных патологий при ИБС являются ХНЗЛ и бронхиальная астма. По данным различных исследователей, в 62% наблюдений среди больных ХНЗЛ старших возрастных групп выявлены различные ССЗ, в том числе ИБС [85]. К настоящему времени опубликовано большое количество результатов исследований, демонстрирующих прямую ассоциативную связь между

ХНЗЛ и бронхиальной астмой и ростом частоты таких факторов, как кардиоваскулярные клинические исходы, смертность от ИМ, смертность после процедур коронарной реваскуляризации, тромбоэмболия легочной артерии, развитие фибрилляции предсердий [1, 86]. По данным литературы, пациенты с ХНЗЛ наиболее часто погибали не от респираторных заболеваний, а от кардиоваскулярных причин (около 25% случаев) [38, 86]. В основе взаимного отягощения ИБС и ХНЗЛ лежит общность ряда факторов риска и звеньев патогенеза, включая курение, гиперинфляцию легких, гемодинамические, нейрогормональные, иммуновоспалительные сдвиги [90]. Особую роль может играть системное воспаление: в некоторых исследованиях показано, что высокие уровни маркеров воспаления, связаны с неблагоприятным течением как ИМ, так и ХНЗЛ [214]. Мало изучены характер и степень системных воспалительных сдвигов с ходом ремоделирования сердца и функциональным статусом пациентов при ИМ. Хотя имеются единичные указания о повышении риска развития ИМ на фоне обострения ХНЗЛ [165], само влияние обострений (и сопряженных с ними воспалительных сдвигов) на частоту осложнений, постинфарктное ремоделирование и исходы ИМ не исследованы. Важным общим механизмом при сочетанной патологии является акселерация структурно-функциональной перестройки ЛЖ. Ремоделирование сердца закономерно происходит в постинфарктном периоде, но развивается и при изолированно протекающей ХНЗЛ [87]; при сочетании ИМ и ХНЗЛ возможно наложение и взаимное усугубление нарушений структуры и функции ЛЖ. Вместе с тем имеется небольшое количество работ, где оценивали бы ход морфофункциональной перестройки сердца у больных с ИБС и ХНЗЛ [93]. Кроме того, мало данных о клинических исходах ИМ у больных с сопутствующими ХНЗЛ, и о факторах риска неблагоприятных исходов в данной группе больных [86]. Считается, что ХНЗЛ и бронхиальная астма увеличивают у больных риск ССЗ и ухудшают их прогноз, и это обусловлено следующим: у этой категории пациентов наблюдается нарушение реологических свойств крови – развивается гиперкоагуляция; снижение вентиляции ведет к гипоксии и ускорению процессов атеросклероза и тромбоза коронарного русла; у этих больных достаточно быстро развивается легочная гипертензия, которая ведет к увеличению размеров левого

предсердия и правого желудочка, а это в свою очередь – к развитию диастолической дисфункции сердца; наличие сердечно-легочной патологии у пациента диктует необходимость использования подчас противоположнонаправленной терапии.

Также многочисленные исследования доказали, что наличие анемического синдрома значительно ухудшает прогноз у больных ИМ, ассоциируясь с более высоким риском смертности, развитием ОЛЖН и аритмий [2, 4, 225]. Анемия, наблюдаясь у 10-30% больных с ИБС [16], является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у больных с ИМ. Данные о распространенности анемии у лиц с ИМ единичные. В исследовании MIDAS-8 Study пациенты с ИМ и анемией «дотромболитической эры» (15584 человек) и «тромболитической эры» (14757 человек) имели в 1,4 раза больший риск смертности, чем больные без анемии, и при наличии выраженной анемии (гематокрит ниже 0,27) госпитальная летальность у них достигала 50% [225]. У пациентов с низким гематокритом хотя и реже наблюдался ИМпST, но отмечалось более тяжелое его течение [43]. Влияние анемии на течение ИМ объясняется повышенной чувствительностью ишемизированного миокарда даже к незначительному снижению уровня гемоглобина, что способствует прогрессированию ишемии и нарушению различных электромеханических функций сердца. Среди пациентов с ИМ, особенно в пожилом возрасте, анемический синдром – распространенное явление (около 29-39% больных). При этом, по данным Калюты Т.Ю., сниженный уровень гемоглобина в крови у больных с ИМ достоверно повышает вероятность развития рецидива ИМ, летального исхода в стационаре, смерти от кардиогенного шока. Анемия у пациентов с ИМ, которым проводится ТЛТ, антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, повышает риск развития геморрагических осложнений [31].

Другое частое коморбидное состояние при ИМ – СД, развивается на фоне генетической предрасположенности и особенностей образа жизни, являющихся факторами риска, сходными с таковыми при ИБС. В РФ количество больных СД превышает 2 млн. человек. В 70-80% случаев СД приводит к развитию ССЗ. СД увеличивает общую летальность в 2-3 раза, риск развития ИБС и ИМ – в 2 раза [236]. Основной причиной смерти пациентов с СД являются ССЗ, в особенности ИБС. У больных СД, по сравнению с лицами без СД, риск смерти от ИМ

значительно выше. На ИМ приходится 30% всех смертей при СД. При ранее диагностированном СД у больных ИМпСТ госпитальная летальность составляет 11,7% [95]. Причины увеличенной заболеваемости и смертности от ИБС и ИМ при СД в настоящее время остаются недостаточно изученными. СД является независимым фактором риска ССЗ, но в то же время, существует взаимосвязь СД с другими факторами риска ИБС. Сочетанное влияние нескольких факторов риска на частоту коронарной патологии у мужчин показано в исследовании MRFIT [69]. Многие авторы считают, что гипергликемию, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность нужно рассматривать в качестве самостоятельных факторов риска ИБС [37, 95]. Таким образом, СД является не одним, а совокупностью факторов риска ИБС, так как все они независимо друг от друга оказывают неблагоприятное влияние на течение и прогноз. У больных с СД чаще развиваются осложнения ИМ. Так, ОЛЖН в 4 раза чаще развивается при наличии СД, и это различие не зависит от площади некроза и локализации ИМ. Нарушение сократимости в некротизированных зонах также чаще отмечается при СД [69, 95].

В многочисленных рандомизированных исследованиях было четко доказано, что ХБП – независимый предиктор кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [36]. Именно ССЗ, а не прогрессирующее ухудшение функции почек и нарушение обмена жидкостей и электролитов, являются ведущей причиной смерти больных с ХБП. Даже небольшая почечная дисфункция вне зависимости от этиологии значительно увеличивает риск артериальной гипертензии, ИБС, кардиоваскулярной смерти [36, 39]. Многие из больных с ХБП не доживают до терминальной стадии и появления потребности в диализе или трансплантации почки, погибая преждевременно именно от кардиоваскулярных событий. По данным Национального института США по проблемам СД и заболеваниям почек (National Institute of Diabetes and Kidney Diseases), для пациента с ХБП риск умереть от кардиологических проблем более чем в 20 раз выше, чем вероятность достигнуть терминальной стадии болезни. И даже у пациентов с терминальной стадией ХБП ССП обуславливает не менее трети всех госпитализаций и около 43-50% всех случаев смерти [91].

Вклад ИБС и ИМ в статистику причин смерти у нефрологических больных

остается неизвестным, но, вероятно, в абсолютных цифрах он выше, чем в общей популяции (за счет более высокого сердечно-сосудистого риска в целом), а в относительных – ниже (за счет большей вероятности смерти лиц с ХБП от сердечной недостаточности) [39]. Среди лиц, получающих заместительную терапию диализом, клинически значимая ИБС выявляется в 33-46% случаев, ангиографические подтверждения поражения коронарных артерий – в 25-35% случаев; среди пациентов, перенесших трансплантацию почки, клинические и/или ангиографические подтверждения ИБС имеются в 11-15% случаев [124]. Не менее 20% всех случаев смерти при терминальной стадии ХБП обусловлены ИМ. Использование диализа, хотя и улучшает выживаемость в целом, не снижает риск ИМ. По данным С.А. Herzog et al., к концу первого года заместительной терапии (программный гемодиализ, перитонеальный диализ) ИМ происходит у 30% пациентов, к концу второго года – у 52%. Но эпидемиология ИМ при ХБП остается недостаточно изученной в связи с наличием многочисленных сложностей в своевременной и корректной диагностике ИМ у нефрологических больных [128].

Почечная дисфункция ассоциирована с более высокими уровнями летальности, а также частоты рецидивов ишемии миокарда, повторного ИМ, инсульта, серьезных геморрагических осложнений, острой сердечной недостаточности, ФЖ [170]. Даже умеренно выраженная почечная дисфункция является значимым независимым предиктором риска внутрибольничной смерти и развития геморрагических осложнений у больных с ОКС [122], но чем более выражено нарушение функции почек, тем выше риск осложнений. Особенно неблагоприятен прогноз в ранние сроки после ИМ: внутрибольничная летальность у больных с ХБП составляет 21% по сравнению с 6-8% в общей популяции инфарктных больных. По результатам некоторых исследований, внутрибольничная летальность при ИМ составляет 2% у пациентов с нормальной функцией почек, 6% – с небольшой почечной дисфункцией, 14% – при умеренной почечной недостаточности, 21% – при тяжелой почечной недостаточности, 30% – в терминальной стадии ХПН. В течение первого года летальность при ИМ в популяции больных с терминальной стадией ХБП достигает 59%, к концу второго года – 71-74%, причем на протяжении последних нескольких десятилетий эти

цифры остаются неизменными [30]. Эксперты полагают, что такие высокие уровни летальности от ИМ на фоне ХБП в большой мере обусловлены тем, что инфаркт у таких пациентов сложнее диагностировать, и даже при установленном диагнозе большинство пациентов остаются «недолеченными» [170].

Уже говорилось ранее, что существует тесная взаимосвязь между старением и ССЗ. При этом, к физиологическим возрастным изменениям у лиц пожилого и старческого возраста очень часто присоединяются нарушения, связанные с заболеванием не только сердца и сосудов, но и других органов и систем. Все это, иногда кардинально, влияет на тактику ведения больных, зачастую лимитируя объем вмешательств и, порой, заставляя отказаться от радикальных методов лечения, сводя их к симптоматической терапии. Патология коронарных артерий часто сочетается с атеросклерозом сонных артерий - в 30-37% случаев [29]. Среди больных ИБС и хронической ЦВБ преобладают лица старших возрастных групп, а основной причиной этих заболеваний является атеросклероз и атеротромбоз коронарных и мозговых сосудов. Общей морфологической основой причины кардиологических и церебральных катастроф является атеросклероз - распространенное заболевание, имеющее излюбленные места локализации. В основе дестабилизации атеросклеротического процесса, клинического течения ишемической болезни головного мозга и сердца лежат изъязвления и разрыв атеросклеротической бляшки. Атеросклеротические бляшки, склонные к разрыву, характеризуются особенностями макроструктуры, клеточного строения и молекулярных процессов. Чем больше локализаций атеросклероза у данного пациента, тем хуже прогноз. Доказано, что при сочетанном поражении сосудов разных отделов (коронарных, церебральных, периферических артерий) наблюдается снижение показателей выживаемости. Так, при сочетании ИБС и ЦВБ зарегистрировано повышение смертности на 10%, при сочетании ИБС и поражения периферических артерий - на 13%, а в случае поражения всех трех бассейнов наблюдается повышение смертности на 17% [10].

Обострения ИБС сопровождаются морфологическими изменениями атеросклеротических бляшек, обнаруженных в сонных артериях [70]. Кардиальные нарушения, приводящие к редукации минутного объема сердца, могут явиться

непосредственной причиной гемодинамического инсульта [67]. В то же время, одним из осложнений операции каротидной эндатерэктомии является ИМ, который может развиваться как во время операции, так и в раннем и относительно позднем послеоперационном периоде. По данным Urbinati S., у 50% больных с сопутствующей ИБС в ближайшем послеоперационном периоде отмечалось ухудшение коронарного кровообращения, в том числе ИМ [235]. Дискуссионными остаются вопросы, связанные с тактикой антигипертензионной терапии в острейшем периоде инсульта, целевого уровня АД у больных с хроническими формами сосудистой мозговой патологии и наличия максимально рационального препарата. Таким образом, проблема изучения сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий и сегодня остается актуальной.

Таким образом, ко- и полиморбидность у пациентов с ИБС и ИМ, особенно в пожилом и старческом возрасте, – это реальность сегодняшнего дня, диктующая необходимость комплексного индивидуального подхода к ведению каждого больного, выработки критериев и показаний к оптимальной медикаментозной терапии. Также необходимо учитывать возможность взаимодействия лекарственных препаратов и взаимного влияния лекарств на течение и исход заболеваний, сопутствующих основной патологии. Для научного и практического воплощения этих задач используются различные методики количественной оценки полиморбидности [22].

В настоящее время существует множество общепризнанных, но, при этом, разрозненных, труднозапоминаемых и воспроизводимых и весьма узконаправленных методов «измерения» степени коморбидности. По данным разных авторов, принято около 12-13 вариантов: система CIRS, индекс Kaplan-Feinstein, шкала ICED, индекс Charlson, индексы GIC, индексы FCI, TIBI и другие [44, 198, 217].

Одним из первых способов оценки полиморбидности, сохранившим актуальность и в настоящее время, стал индекс Kaplan-Feinstein, разработанный в 1974 г. Индекс Kaplan-Feinstein был создан на основе изучения воздействия сопутствующих заболеваний на 5-летнюю выживаемость больных СД 2-го типа. В этой системе оценки коморбидности все имеющиеся заболевания и их осложнения в

зависимости от выраженности органных поражений классифицируют на легкие, средней тяжести и тяжелые. Данный индекс дает суммарную оценку состояния каждой из систем органов. При этом вывод о степени полиморбидности делают на основе наиболее декомпенсированной системы органов. Интерпретация баллов представлена следующим образом: «0» - отсутствие болезни, «1» - легкое течение заболевания, «2» - заболевание средней тяжести, «3» - тяжелая болезнь. Индекс Kaplan–Feinstein оценивает полиморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 36. Однако интерпретация общего балла у данной шкалы отсутствует, что часто затрудняет оценку прогноза [22, 171].

Другой наиболее применяемой системой оценки полиморбидности является индекс Charlson, предложенный для оценки отдаленного прогноза больных в 1987 г. профессором Mary Charlson. Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности. При его расчете суммируют баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляют 1 балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.). Отличие индекса Charlson – возможность оценки возраста пациента и определения смертности больных, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1-2 баллах – 26%, при 3-4 баллах – 52%, а при сумме более 5 баллов – 85%. Однако данная методика, как и многие другие, не учитывает тяжесть ряда заболеваний, а также в ней отсутствует ряд прогностически важных патологических состояний [9, 108].

Несмотря на разнообразие методов оценки полиморбидности, все еще не разработано общепринятого способа ее измерения, лишенного недостатков уже существующих методик. Отсутствие единого инструмента, созданного на основе большого международного опыта, а также методологии его использования оставляет в настоящее время ограниченную возможность применять значения степени полиморбидности в лечебно-диагностическом процессе. При этом, из-за разрозненности в подходах к анализу коморбидного статуса зачастую остается неочевидным его прогностическое влияние, что делает доступные системы оценки сопутствующей патологии маловостребованными в современных исследовательских

работах [9, 22].

Таким образом, материалы, приведенные в данном литературном обзоре, свидетельствуют о недостаточной разработке вопросов алгоритмов и тактики выбора препарата для проведения ТЛТ, а так же ее прогностической оценке, у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпST, имеющих различные клинико-демографические и лабораторно-инструментальные характеристики, риски ближайшей и отдаленной летальности, сочетания сопутствующих нозологий и патологических состояний, что и определяет актуальность дальнейших исследований по данной тематике.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, критерии включения в исследование, распределение больных по группам

Проведенная работа является ретроспективной многоцентровой и представляет собой когортное исследование, осуществленное путем случайной выборки медицинских карт стационарных больных согласно протоколу.

Аналізу были подвергнуты данные, взятые из 176 медицинских карт стационарных больных (85 мужчин и 91 женщина) в возрасте от 60 до 97 лет (средний возраст $73,38 \pm 1,12$ года) с диагнозом при поступлении «ОКСпСТ», госпитализированных в палату интенсивной терапии и реанимации отделений неотложной кардиологии ГБУ РО ОКБ (заведующий отделением – к.м.н. Аксентьев С.Б.) и ГБУ РО ГКБ №11 (заведующий отделением – к.м.н. Обидин А.В. (2012-2013 гг.), к.м.н. Филимонова А.А. (с 2013 г.)) с 2012 г. по 2015 г. включительно.

Критериями включения в исследование были:

1. Возраст 60 лет и старше;
2. Диагноз ОКСпСТ согласно «Национальным рекомендациям по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ» ВНОК (2007 г.) и Национальным рекомендациям МЗ РФ «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2013 г.) [18, 19];
3. Проведение ТЛТ по поводу ОКСпСТ препаратами альтеплазы, проурокиназы или стрептокиназы в течение 12 ч от момента развития симптоматики с учетом противопоказаний.

Единственным критерием исключения являлось повторное поступление больных, ранее уже зарегистрированных в базе данных.

Тромболитические препараты применялись у пациентов по стандартным схемам в соответствии с вышеуказанными рекомендациями. Альтеплаза вводилась внутривенно (предварительно препарат растворялся в 100-200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс + инфузия». Доза препарата 1 мг/кг массы тела (но не более 100 мг). Болюс составлял 15 мг; последующая инфузия – 0,75 мг/кг массы тела за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60

мин (общая продолжительность инфузии 90 мин). Проурокиназа вводилась внутривенно (предварительно препарат растворялся в 100-200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс + инфузия». Болюс составлял 2000000 МЕ, последующая инфузия 4000000 МЕ в течение 60 мин. Стрептокиназа вводилась также внутривенно в дозе 1500000 МЕ за 60 мин (предварительно препарат растворялся в 100-200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) [18, 19].

Исследуемые пациенты во время госпитализации кроме ТЛТ получали терапию ОКС, согласно обозначенным ранее рекомендациям, а также Территориальному стандарту «Протокол ведения больных с острым инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе (скорой помощи) и на госпитальном этапе – в региональном и первичных сосудистых центрах», утвержденному приказом МЗ РО №17 от 15.01.2010 г. Данная терапия включала в себя антиагреганты, прямые антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ИАПФ, статины и нитропрепараты при отсутствии противопоказаний к ним. В случае возникновения осложнений ИМ или ТЛТ их лечение проводилось также в соответствии с указанными выше рекомендациями и стандартом [18, 19].

Все пациенты были разделены на 3 группы по признаку примененного тромболитика: группа А – альтеплаза; группа В – проурокиназа и группа С – стрептокиназа.

Сравнение групп осуществлялось путем выделения ряда параметров клинико-анамнестического, лабораторного и электрокардиографического характера, которые потенциально могли неблагоприятно влиять на течение и результат ТЛТ при ОКСпST и, на наш взгляд, применимы для анализа в условиях ограниченного времени рутинной клинической практики для принятия решения о тактике ведения пациента (целесообразности и методе реперфузионных мероприятий).

Для этого при изучении данных медицинских карт стационарных больных фиксировались пол и возраст пациента. Велся учет следующих анамнестических данных: наличие факторов риска атеросклероза (наличие ИБС у ближайших родственников, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, СД или НТГ, гиподинамия, чрезвычайная физическая нагрузка, стресс, вождение автомобиля, злоупотребление алкоголем) и их сочетание, перенесенный ИМ, ранее выявленный

стеноз коронарных артерий более 50% в диаметре, количество приступов стенокардии за последние 24 ч, прием АСК в течение предшествующих 7 суток, время «симптом-игла» (время от появления симптомов ОКС до начала введения тромболитика).

Аналізу подвергались перечисленные далее клиничко-инструментальные данные на момент госпитализации: избыточная масса тела (ИМТ более 25 кг/м²), локализация ИМ, артериальная гипертензия (АД более 140/90 мм рт. ст.), функциональный класс ОЛЖН по классификации Killip, нарушения сердечного ритма и проводимости.

Учитывались лабораторные данные при поступлении: уровни креатининемии, КФК, КФК-МВ и тропонина Т крови.

Всем больным производилось определение риска летальности по шкалам TIMI (риск смерти в течение 2 недель) и GRACE (риск смерти в стационаре) на момент поступления в отделение неотложной кардиологии.

У всех больных регистрировались значимые, с нашей точки зрения, по их возможному влиянию на течение ИМ и ТЛТ сопутствующие заболевания и проводилась оценка полиморбидности с помощью индексов Charlson и Kaplan-Feinstein, как наиболее доступных к использованию в условиях частого отсутствия у врача времени или возможности для проведения полных диагностических мероприятий и информации, характеризующей коморбидный фон больного (сопроводительной медицинской документации об имеющейся степени тяжести, распространенности или активности сопутствующих нозологий и патологических состояний) при его экстренной госпитализации в стационар по поводу ОКСпСТ.

2.2. Клиническая характеристика групп

Гендерный и возрастной состав исследуемых групп представлен в таблице 1.

Таблица 1

Демографический состав пациентов исследуемых групп

№	Показатель	группа А	группа В	группа С	рАВ	рАС	рВС
1	общее количество, чел. (%)	55 (100)	64 (100)	57 (100)	-	-	-

2	средний возраст, лет	73,13±1,78	72,85±2,13	74,23±1,85	>0,05	>0,05	>0,05
3	мужчины, чел. (%)	27 (49,1)	31 (48,4)	27 (47,4)	1,000	1,000	1,000
4	средний возраст мужчин, лет	72,11±2,70	70,16±3,05	72,15±2,96	>0,05	>0,05	>0,05
5	женщины, чел. (%)	28 (50,9)	33 (51,6)	30 (52,6)	1,000	1,000	1,000
6	средний возраст женщин, лет	74,11±2,55	75,37±2,85	76,10±2,28	>0,05	>0,05	>0,05
7	количество пациентов пожилого возраста, чел. (%)	33 (60)	35 (54,7)	26 (45,6)	0,583	0,136	0,365
8	средний возраст пациентов пожилого возраста, лет	68,97±1,57	66,49±1,60	67,96±1,99	<0,05	>0,05	>0,05
9	количество пациентов старческого возраста, чел. (%)	22 (40)	29 (45,3)	31 (54,4)	0,583	0,136	0,365
10	средний возраст пациентов старческого возраста, лет	79,37±1,69	80,52±1,96	79,49±1,06	>0,05	>0,05	>0,05
	p 4-6	>0,05	<0,05	<0,05			
	p 8-10	<0,001	<0,001	<0,001			

Из указанной таблицы видно, что распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах не имеет значимых различий. Средний возраст женщин превышает средний возраст мужчин во всех когортах (с достоверностью более 95% в группах В и С). Эти отличия не повлияли на полученные результаты, потому что сравнение частоты конечных точек между пациентами мужчинами и женщинами в пределах одноименных групп не проводилось. В таблицу внесены данные о количестве в каждой группе пациентов пожилого и старческого возраста, согласно классификации ВОЗ (1963 г.): пожилой возраст – от 60 лет (включительно) до 75 лет; старческий возраст – от 75 лет (включительно) и старше. Долгожители (90 лет и старше) отдельно не выделялись в связи с их немногочисленностью, они рассматривались как лица старческого возраста. Количественные пропорции больных разных возрастных групп в исследуемых когортах были статистически сопоставимы. Средний возраст пациентов 75 лет и старше во всех группах был достоверно выше возраста больных 60-75 лет. Единственным выявленным отличием

было то, что в группе А средний возраст пожилых пациентов превышал аналогичный в группе В. На наш взгляд, этот факт не повлиял на полученные результаты (см. главу III: рисунки 4, 10; таблицы 10, 11, 16, 17, 23, 26, 27).

Подробная клиническая характеристика исследуемых когорт пациентов, а также уровни достоверности различий между ними представлены в таблице 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

признак	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)	pAB	pAC	pBC
Избыточная масса тела	21 (38,2)	24 (37,5)	14 (24,6)	1,000	0,154	0,170
СД или НТГ	13 (23,7)	16 (25)	19 (33,3)	1,000	0,299	0,324
Время «симптом-игла» более 6 ч	23 (41,8)	29 (45,3)	32 (56,2)	0,715	0,137	0,276
Передний ИМ	26 (47,3)	31 (48,5)	24 (42,1)	1,000	0,704	0,584
Повторный ИМ	16 (29,1)	17 (26,6)	10 (17,6)	0,838	0,182	0,278
Артериальная гипертензия	29 (52,7)	31 (48,5)	22 (38,6)	0,714	0,184	0,359
ОЛЖН II-IV класс по Killip	4 (7,3)	7 (11)	9 (15,8)	0,543	0,239	0,592
Нарушения ритма и проводимости сердца	10 (18,2)	13 (20,3)	9 (15,8)	0,819	0,804	0,639
Повышение уровня КФК крови	30 (56,6)	41 (65,1)	38 (70,4)	0,350	0,246	0,849
Повышение уровня КФК- МВ крови	34 (64,2)	39 (61,9)	31 (57,4)	1,000	0,450	0,580
Повышение уровня тропонина Т крови	24 (43,7)	25 (39,1)	30 (52,7)	0,709	0,352	0,148

Из таблицы 2 видно, что пациенты сравниваемых групп не имели достоверных различий ни по одному из учитываемых клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных признаков.

При анализе исследуемых групп в зависимости от суммы баллов (риска смерти в ближайшие 2 недели) по шкале TIMI не выявлено статистически значимых отличий (см. таблицу 3).

Клиническая характеристика групп пациентов по шкале TIMI

сумма баллов	гр. А, абс.число (%)	гр. В, абс.число (%)	гр. С, абс.число (%)	pAB	pAC	pBC
4 балла	10 (18,2)	15 (23,4)	9 (15,8)	0,508	0,804	0,364
5 баллов	21 (38,2)	25 (39,1)	27 (47,3)	1,000	0,346	0,366
6-7 баллов	24 (43,6)	24 (37,5)	21 (36,9)	0,575	0,564	1,000

Клиническая характеристика исследуемых когорт в зависимости от риска смерти в стационаре по шкале GRACE представлена в таблице 4. При проведении анализа обратил на себя внимание факт наличия единственного пациента с низким (<1%) риском смерти. Это обусловлено увеличением риска смерти больных при появлении у них следующих признаков, учитываемых в данной шкале: пожилой или старческий возраст, смещение сегмента ST на ЭКГ. Они имелись у всех без исключения исследуемых пациентов. Различий же по количеству больных с умеренным (1%-3%) и высоким (>3%) риском в исследуемых группах не найдено.

Таблица 4

Клиническая характеристика групп пациентов по шкале GRACE

риск смерти	гр. А, абс.число (%)	гр. В, абс.число (%)	гр. С, абс.число (%)	pAB	pAC	pBC
Низкий	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Умеренный	17 (30,9)	23 (35,9)	16 (28,1)	0,697	0,837	0,437
Высокий	37 (67,3)	41 (64,1)	41 (71,9)	0,847	0,682	0,437

При сравнении исследуемых групп по степени полиморбидности, определенной с использованием индекса Kaplan-Feinstein (см. таблицу 5), было выявлено немного различий. Средний балл в когортах пациентов не отличался. Количество пациентов с индексом 12 баллов и более в группе А было меньше, чем в группе С. В группе же В больных с суммой 14 и более баллов не зарегистрировано. Эти факты, по нашему мнению, не повлияли на полученные результаты, потому что частота исходов в исследуемых группах у пациентов с разной степенью полиморбидности по индексу Kaplan-Feinstein сравнивалась отдельно.

**Клиническая характеристика групп пациентов по степени полиморбидности
(индекс Kaplan-Feinstein)**

индекс Kaplan-Feinstein (сумма баллов)	гр. А, абс.число (%)	гр. В, абс.число (%)	гр. С, абс.число (%)	pAB	pAC	pBC
средний балл	9,4±0,3			-		
	9,2±0,6	9,2±0,5	9,7±0,6	>0,05	>0,05	>0,05
6-7 баллов	8 (14,6)	12 (18,7)	11 (19,3)	0,627	0,617	1,000
8 баллов и более	47 (85,4)	52 (81,3)	46 (80,7)	0,627	0,617	1,000
10 баллов и более	17 (30,9)	26 (40,6)	23 (40,4)	0,339	0,329	1,000
12 баллов и более	4 (7,3)	9 (14,1)	14 (24,6)	0,378	0,019	0,168
14 баллов и более	1 (1,8)	0 (0)	6 (10,5)	-	0,114	-

Характеристика пациентов по степени полиморбидности, определенной с использованием индекса Charlson, представлена в таблице 6. Значения среднего балла в исследуемых группах не отличались. Отмечено увеличение доли больных с индексом Charlson 4 балла и уменьшение – с индексом Charlson 5 баллов и более в группе проурокиназы в сравнении с группой стрептокиназы. А также выявлено, что в группе А пациентов с индексом 6 баллов и более достоверно меньше, чем в группе В. Эти различия, на наш взгляд, не повлияли на полученные результаты, так как сравнительный анализ частоты конечных точек в исследуемых группах проводился у пациентов с разной степенью полиморбидности по индексу Charlson отдельно.

Таблица 6

**Клиническая характеристика групп пациентов по степени полиморбидности
(индекс Charlson)**

индекс Charlson (сумма баллов)	гр. А, абс.число (%)	гр. В, абс.число (%)	гр. С, абс.число (%)	p AB	p AC	p BC
средний балл	5,9±0,2			-		
	5,7±0,3	5,9±0,4	6,2±0,4	>0,05	>0,05	>0,05
4 балла	6 (10,9)	12 (18,7)	3 (5,3)	0,307	0,317	0,029
5 баллов и более	49 (89,1)	52 (81,3)	54 (94,7)	0,307	0,317	0,029
6 баллов и более	26 (47,3)	39 (60,9)	39 (68,4)	0,145	0,035	0,449
7 баллов и более	10 (18,2)	18 (28,1)	15 (26,3)	0,279	0,367	0,841
8 баллов и более	3 (5,5)	5 (7,8)	7 (12,3)	0,724	0,322	0,545

Анализ частоты применения сопутствующей терапии, в том числе и рекомендованной для улучшения прогноза у больных ИБС (антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, ИАПФ), в исследуемых группах достоверных отличий не выявил. Данные о сопутствующем медикаментозном лечении представлены в таблице 7.

Таблица 7

Сопутствующая медикаментозная терапия у пациентов исследуемых групп

признак	гр.А, абс. число (%)	гр.В, абс. число (%)	гр.С, абс. число (%)	pAB	pAC	pBC
АСК	50 (90,9)	60 (93,8)	53 (93)	0,731	0,740	1,000
Клопидогрел	48 (87,3)	60 (93,8)	52 (91,2)	0,342	0,554	0,734
Прямые антикоагулянты	48 (87,3)	61 (95,3)	52 (91,2)	0,184	0,554	0,473
Статины	51 (92,7)	62 (96,9)	53 (93)	0,413	1,000	0,419
β -адреноблокаторы	46 (83,6)	59 (92,3)	52 (91,2)	0,166	0,263	1,000
ИАПФ	52 (94,6)	59 (92,3)	50 (87,7)	0,724	0,322	0,545
Нитропрепараты	51 (92,7)	57 (89,1)	48 (84,2)	0,543	0,239	0,592

2.3. Методика оценки результатов исследования

Наша работа предполагала краткосрочную оценку показателей эффективности и безопасности ТЛТ («ближайший», «госпитальный» прогноз). Период наблюдения пациентов составил 28 суток, так как существующие средние ориентировочные сроки стационарного лечения пациентов, даже с осложненным ИМ, не превышают данного промежутка времени, а развитие симптомов ИМ в срок более 28 дней от предыдущего ИМ, расценивается в настоящее время как повторный ИМ (в соответствии с Национальными рекомендациями, 2013 г.) и является новой нозологической единицей для конкретного пациента, требующей экстренной госпитализации и проведения полного объема диагностических и лечебных мероприятий.

Для оценки эффективности и безопасности ТЛТ была принята основная комбинированная конечная точка (смерть + нефатальный рецидив ИМ + нефатальный ИИ). Использование именно этой комбинированной конечной точки в

нашем исследовании было обусловлено следующими факторами: 1) клиническая значимость данных событий, как нежелательных исходов ИМ, в том числе, диктующих необходимость изменения тактики ведения пациента и удлинения сроков его госпитализации; 2) относительно небольшая предполагаемая частота нефатальных рецидивов ИМ и ИИ в качестве исходов при раздельном их анализе; 3) возможно меньший размер выборки и более короткое время до завершения исследования. Данная конечная точка рекомендована рядом международных агентств, организаций и специалистов по планированию и проведению клинических исследований при анализе исходов испытаний препаратов, влияющих на ССС [52, 119, 210]. При этом не выделялись сердечно-сосудистая и общая летальность, так как частота смертей, не связанных с ССП, предполагалась в указанные сроки невысокой.

Отдельно в течение 28 суток анализировалась выживаемость больных, как наиболее значимый показатель эффективности терапии.

Дополнительными конечными точками для оценки эффективности и безопасности фармакологического тромболиза, учитывая их клиническую важность и необходимость коррекции тактики ведения пациента, были выбраны побочные эффекты и осложнения ТЛТ и ИМ: 1) кровотечения всех локализаций средней степени тяжести и тяжелые по шкалам GUSTO и/или TIMI, 2) острая аневризма миокарда с разрывом миокарда или без него, а также 3) их суммарное количество.

Тяжелыми по шкале GUSTO считались внутричерепные кровоизлияния, а также кровотечения, вызывающие нестабильность гемодинамики или требующие вмешательства. К тяжелым кровотечениям по шкале TIMI относились внутричерепные кровоизлияния, любые видимые кровотечения, в том числе выявленные с помощью различных методов визуализации, со снижением уровня гемоглобина более чем на 50 г/л или гематокрита на 15% или более, случаи гемотампонады полости перикарда, а также случаи, когда кровотечения являлись причиной смерти. Кровотечениями средней тяжести («умеренными») по шкале TIMI считались такие, которые привели к снижению уровня гемоглобина на 30 г/л, или гематокрита на 10%, или на 40 г/л и 12%, соответственно, при отсутствии явной

причины для кровопотери. К «умеренными» кровотечениям по шкале GUSTO относились кровотечения, потребовавшие переливания крови, но не приведшие к нарушениям гемодинамики.

Для диагностики побочных эффектов и осложнений ТЛТ и ИМ использовались клинические данные из анализируемых медицинских карт стационарных больных (заключения лечащего врача, врача-консультанта). В качестве методов визуализации наличия острой аневризмы миокарда, разрыва миокарда или гемотампонады полости перикарда использовались данные эхокардиографии, выполненной пациенту во время текущей госпитализации после проведения ТЛТ. Диагностика ГИ и ИИ осуществлялась по данным протоколов рентгеновской компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, выполненных пациенту также после проведения ТЛТ. Внутренние кровотечения диагностировались на основании динамики показателей анализов крови (изменения концентрации гемоглобина, гематокрита), данных анализов мочи (гематурия) и инструментальных методов визуализации (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, ректороманоскопия и другие). Часть осложнений диагностировалась по данным заключений патологоанатомов в случае летального исхода у пациента и проведения аутопсии.

Оценка конечных точек у больных, выписанных из стационара ранее 28 дня, производилась по данным амбулаторных карт или предоставленных выписок из стационарных карт (при повторной госпитализации). В ряде случаев – при помощи телефонного звонка по номеру, указанному при поступлении в стационар больного (номер самого больного или его родственников), или по номеру амбулаторно-поликлинического учреждения, где, учитывая территориальный принцип, данный пациент наблюдался.

В качестве дополнительных критериев эффективности ТЛТ («промежуточные» конечные точки) принимались 1) наличие открытой ИСКА по данным КАГ, проведенной пациенту после фармакологической реперфузии во время текущей госпитализации; 2) снижение сегмента ST на ЭКГ на 50% и более в течение 180 мин после введения тромболитика; 3) наличие реперфузионных нарушений ритма и проводимости (ФЖ, ЖТ, ЖЭС и АВ-блокад, потребовавших

коррекции тактики ведения пациента – электроимпульсной терапии, временной электрокардиостимуляции, дополнительного применения или отмены ранее назначенных антиаритмических лекарственных препаратов), их одновременное сочетание у больного, а также их суммарное количество.

ЭКГ исследуемых пациентов были записаны на электрокардиографе Nihon Kohden ECG-1550 серии CARDIOFAX V в масштабе 10 мм/мВ на скорости 50 мм/сек в 12 стандартных отведениях, при наличии – учитывались дополнительные отведения (V_7 - V_9 , V_{3R} - V_{6R} и другие). Интерпретация результатов проводилась в соответствии с общепринятыми алгоритмами и принципами анализа ЭКГ [58]. Определение степени подъема и последующего снижения сегмента ST относительно изолинии ЭКГ осуществлялось в точке I (ischemia), расположенной на 70 мсек правее точки J (junction). Точкой J считалось место окончания комплекса QRS, где зубец S или R (при отсутствии S) переходил в сегмент ST [58].

КАГ пациентам была выполнена на ангиографической установке Toshiba Medical Systems серии Infinix-i (Рентгеноперационный ангиографический кабинет Регионального сосудистого центра ГБУ РО ОКБ, заведующий кабинетом – Суров Д.Е.) в полипроекционном режиме. Оценку кровотока по ИСКА проводили по шкале TIMI, которая подразумевает 4 степени коронарной перфузии, в зависимости от рентгенэндоваскулярной картины: TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока в артерии; TIMI 1 – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии; TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла; TIMI 3 – нормальный кровоток. «Открытой» считалась ИСКА при значениях TIMI 2-3.

Сравнительный анализ частоты основных, дополнительных и «промежуточных» конечных точек эффективности и безопасности ТЛТ осуществлялся между всеми исследуемыми группами. Отдельно между группами были проведены гендерный анализ и сравнение между когортами пациентов пожилого и старческого возраста, получавшими различные или одинаковые тромболитические препараты.

Личное участие автора. Отбор медицинских карт стационарных больных, их анализ, анализ и интерпретация ЭКГ, определение степени риска смерти по шкалам TIMI и GRACE, степени тяжести кровотечений по шкалам TIMI и GUSTO, индексов

полиморбидности по Charlson и Kaplan-Feinstein, статистическая обработка данных проводились автором работы самостоятельно. Поскольку автор во время стационарного лечения исследуемых больных (2012-2015 гг.) являлся штатным сотрудником отделений неотложной кардиологии ГБУ РО ОКБ (врач-кардиолог, врач-анестезиолог-реаниматолог) и ГБУ РО ГКБ №11 (врач-анестезиолог-реаниматолог), он был лечащим врачом у значительной части исследуемых пациентов, непосредственно осуществляя их лечебно-диагностический процесс.

2.4. Статистические методы анализа

Все результаты, полученные в ходе исследования фиксировались в таблицах стандартного пакета компьютерных программ Microsoft Excel 7.0 и обрабатывались с помощью статистических функций указанного приложения.

Предварительно была проведена подтверждающая оценка нормального вида распределения сравниваемых количественных признаков. Описанное значение признавалось нормальным в случаях, когда для критерия Шапиро-Уилка значение статистической достоверности $p > 0,05$. Тогда для количественных признаков рассчитывались средняя арифметическая величина (M), дисперсия вариационного ряда (σ^2), среднее квадратическое отклонение (σ), и ошибка репрезентативности (m). Признаки приведены в тексте в виде $M \pm tm$, где t – доверительный коэффициент (определялся по таблицам С.И. Ермолаева для данного числа наблюдений) [71].

Все сравниваемые группы были несвязанными.

Для оценки достоверности различий групп по количественному признаку был использован t -критерий Стьюдента. Для сравнения частот событий и качественных показателей (непараметрических признаков) – метод точного двухстороннего углового преобразования Фишера. Дополнительно в ряде случаев (например, при наличии достоверности различий по критерию Фишера) проводилось определение относительного риска (RR) и снижения относительного риска (RRR) развития событий с оценкой доверительных интервалов (95% CI). RR и RRR признавались достоверными при нижних и верхних значениях 95% CI выше 1. Данные в тексте приведены в виде RR [95% CI] или RRR [95% CI].

Для анализа кумулятивной частоты событий и выживаемости больных (в том числе, в зависимости от пола и возрастной категории) использовались кривые Каплан-Мэйера, построение которых выполнялось способом Катлера-Эдерера, а их сравнение – методом log-rank.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (95%), 0,01 (99%) и 0,001 (99,9%).

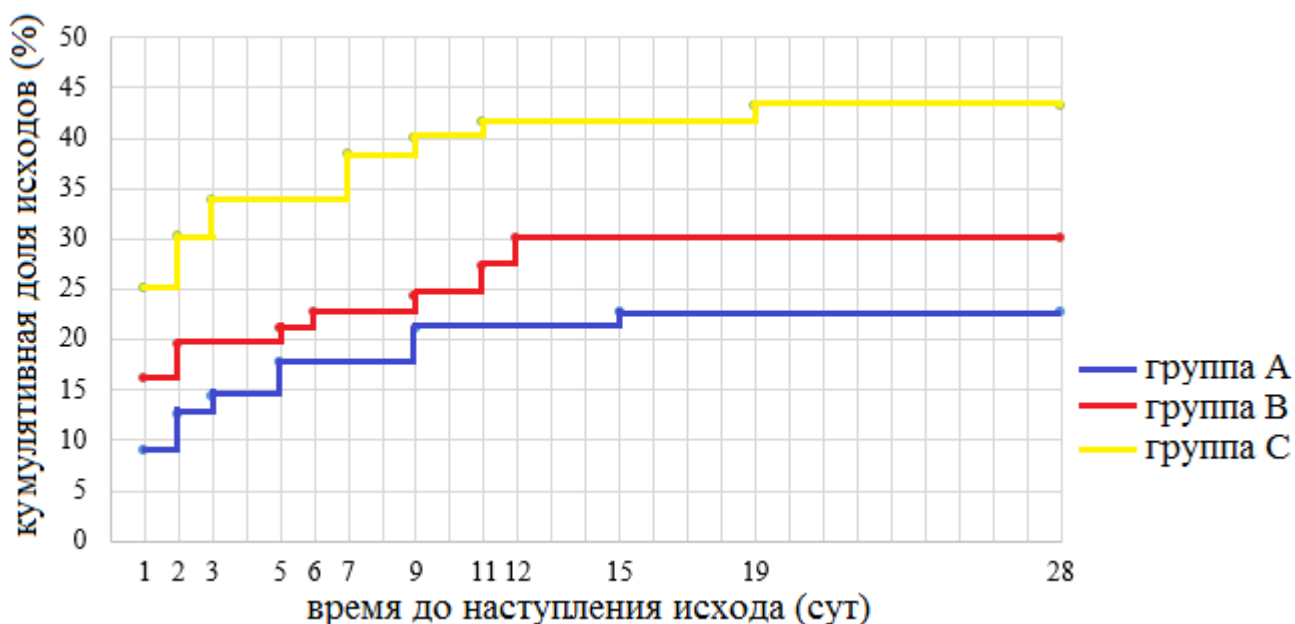
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ частоты развития исходов (смерть, нефатальный рецидив инфаркта миокарда, ишемический инсульт) у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов

Исходные данные для сравнения частоты развития нежелательных событий в течение 28 суток (комбинированная конечная точка: смерть + нефатальный рецидив ИМ + нефатальный ИИ) представлены в таблице 1. Абсолютное количество исходов за 28 суток в группе А составило 13 человек (23,7%), в группе В – 19 человек (29,7%), в группе С – 25 человек (43,9%) при достоверности различий: $p_{AB}=0,536$, $p_{AC}=0,029$, $p_{BC}=0,131$.

При проведении анализа кумулятивного количества нежелательных событий было выявлено его достоверное увеличение к 28 дню в группе стрептокиназы (43%) по сравнению с группой альтеплазы (22,7%, $p_{AC}<0,05$) и недостоверное – с группой проурокиназы (30%, $p_{BC}, AB>0,05$). При этом RR в группе С по отношению к группе А составил 1,9 [1,1-3,3], а RRR – 46%. То есть у такого количества пациентов группы С можно было бы предотвратить наступление нежелательного исхода при использовании альтеплазы вместо стрептокиназы.

Изменение кумулятивной частоты исследуемых событий за период наблюдений графически представлено на рисунке 1.



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах АВ>0,05, АС<0,05, ВС>0,05.

Рис.1. Сравнение кумулятивной доли исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank

Гендерный анализ (исходные данные в таблице 1) частоты указанных исходов за 28 суток наблюдения представлен в таблице 8.

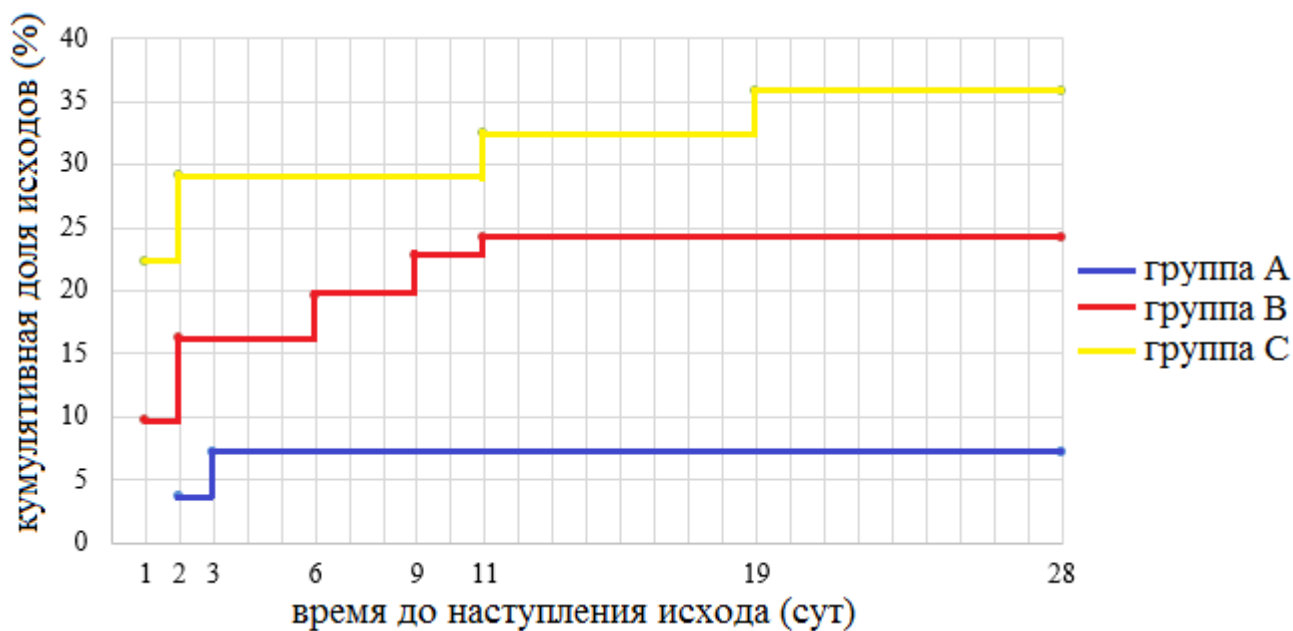
Таблица 8

Сравнение абсолютного числа исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С в зависимости от пола пациентов

пол пациентов	Количество исходов			pAB	pAC	pBC
	гр. А, чел. (%)	гр. В, чел. (%)	гр. С, чел. (%)			
мужской	2 (7,4)	9 (29)	10 (37,1)	0,048	0,020	0,582
женский	11 (39,3)	10 (30,3)	15 (50)	0,590	0,441	0,129

При проведении статистического сравнения кумулятивного числа конечных точек выявлено, что среди пациентов мужского пола к 28 суткам частота их увеличивалась в группах В (24,2%) и С (35,7%) по отношению к группе А (7,2%, pAB<0,05, pAC<0,05). В женских популяциях достоверных различий выявлено не было: частота нежелательных событий составила в группах А, В и С соответственно: 37,9%, 29,6% и 48,7%. Изменения кумулятивной доли

нежелательных событий за период наблюдения у пациентов разного пола представлены на рисунках 2 и 3.



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах АВ<0,05, АС<0,05, ВС>0,05.

Рис.2. Сравнение кумулятивной доли исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С у пациентов мужского пола по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах АВ>0,05, АС>0,05, ВС>0,05.

Рис.3. Сравнение кумулятивной доли исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С у пациенток женского пола по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank

Для определения роли примененного препарата в изменении частоты наступления нежелательных исходов среди пациентов разного пола с ОКСпST, получавших ТЛТ, вычислялся RR (см. таблицу 9). Достоверное повышение риска развития смерти, нефатального ИМ или ИИ выявлено только среди больных мужчин группы С в сравнении с группой А, при этом RRR составило 80% [1,2-20,7].

Таблица 9

Изменение относительных рисков исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) у пациентов групп А, В и С в зависимости от пола при использовании другого препарата

сравниваемые группы	RR	95% CI
мужской пол		
В и А	3,5	0,8-15,0
С и А	5,0	1,2-20,7
С и В	1,5	0,7-3,1
женский пол		
А и В	1,3	0,7-2,6
С и А	1,3	0,7-2,3
С и В	1,7	0,9-3,1

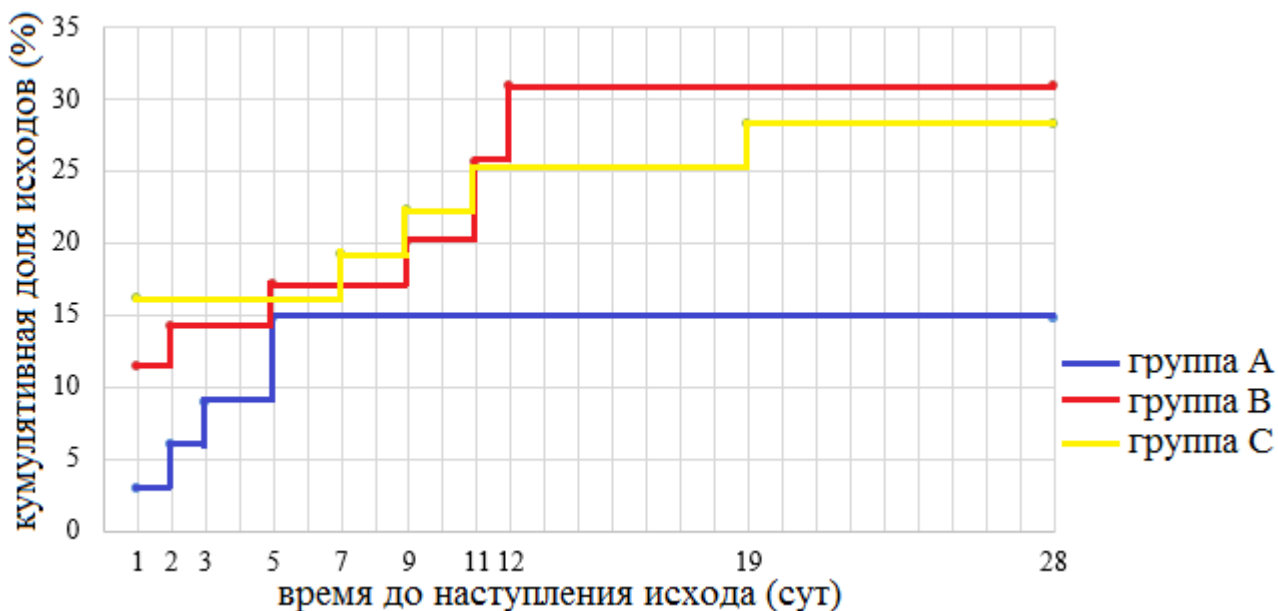
Абсолютное количество нежелательных исходов на 28 сутки в зависимости от возрастной категории пациентов представлено в таблице 10 (исходные данные взяты в таблице 1). При статистической обработке результатов достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено.

Таблица 10

Сравнение абсолютного числа исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С в зависимости от возраста пациентов

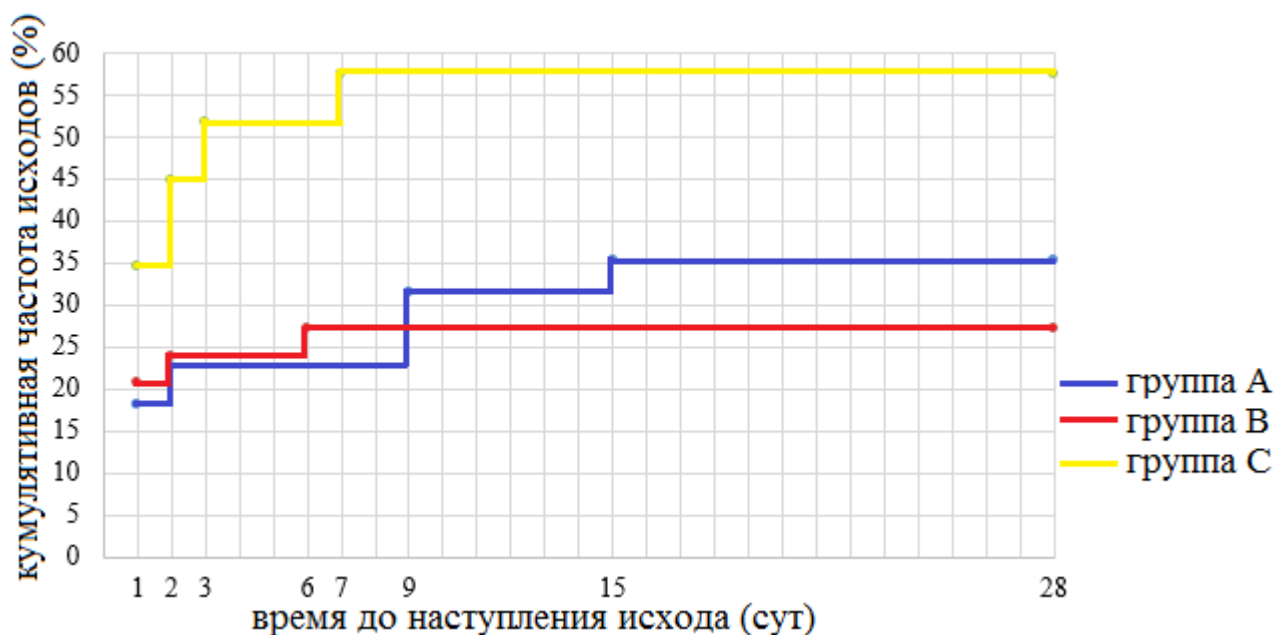
возраст пациентов	Количество исходов			pAB	pAC	pBC
	гр. А, чел. (%)	гр. В, чел. (%)	гр. С, чел. (%)			
пожилой	5 (15,2)	11 (31,4)	9 (34,6)	0,155	0,124	1,000
старческий	8 (36,4)	8 (27,6)	16 (51,6)	0,554	0,402	0,070

При проведении анализа кумулятивной частоты событий за 28 суток в зависимости от возрастной категории пациентов между больными 60-75 лет достоверной разницы при применении исследуемых тромболитиков выявлено не было. В группе А к концу периода наблюдения отмечалось 14,8% исходов, в группе В – 30,8%, в группе С – 28,2%; pAB, AC, BC > 0,05. В старческом возрасте за 28 суток кумулятивное количество исходов составило 35,4%, 27,1% и 57,5% в группах альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы соответственно при достоверности различий: pAB, AC, BC > 0,05. На рисунках 4 и 5 графически представлены изменения кумулятивной доли нежелательных событий за период наблюдений у пациентов 60-75 лет и 75 лет и старше.



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах АВ>0,05, АС>0,05, ВС>0,05.

Рис.4. Сравнение кумулятивной доли исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С у пациентов пожилого возраста по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах АВ>0,05, АС>0,05, ВС>0,05.

Рис.5. Сравнение кумулятивной доли исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С у пациентов старческого возраста по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank

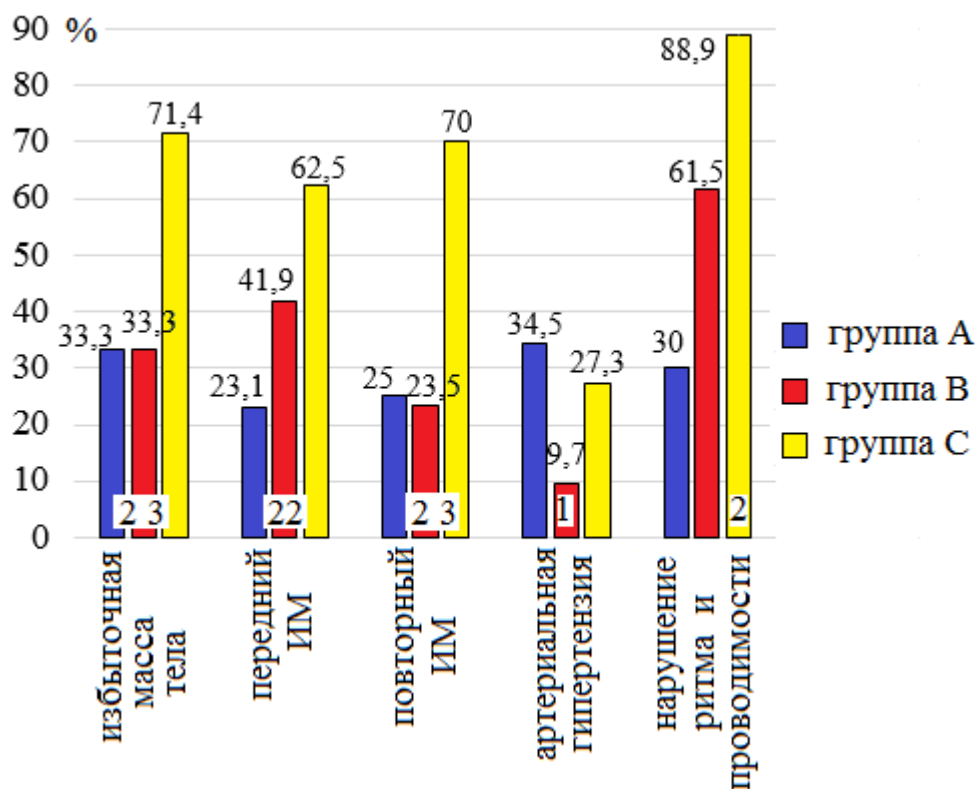
С целью уточнения возможной роли примененного тромболитика в изменении частоты наступления нежелательных исходов в зависимости от возраста пациентов были определены RR у пациентов 75 лет и старше в сравнении с больными 60-75 лет, получавшими одноименные препараты (см. таблицу 11). Статистически доказанное изменение риска развития смерти, рецидива ИМ или ИИ у больных разного возраста было выявлено только при введении стрептокиназы: 2,2 [1,1-4,4].

Таблица 11

Изменение относительного риска исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С при увеличении возраста пациентов

возраст пациентов	группа А			группа В			группа С		
	ER	RR	95% CI	ER	RR	95% CI	ER	RR	95% CI
пожилой	0,148	-	-	0,308	-	-	0,282	-	-
старческий	0,354	2,4	0,9-6,4	0,271	0,9	0,4-1,9	0,575	2,2	1,1-4,4

При сравнении абсолютной частоты комбинированной конечной точки в зависимости от клинических характеристик пациентов исследуемых групп (исходные данные для расчетов см. в таблице 2) по следующим признакам не было выявлено достоверной разницы: наличие СД или НТГ (38,5%, 43,8% и 36,8% в группах А, В и С соответственно), время «симптом-игла» более 6 ч (43,5%, 41,4% и 56,3%), ОЛЖН II-IV класса по Killip (75%, 100% и 100%), повышение концентрации КФК (20%, 39% и 42,1%), КФК-МВ (29,4%, 41% и 45,2%) и тропонина крови (37,5%, 48% и 50%). Обнаруженные различия представлены на рисунке 6.



Примечание: Уровни достоверности различий в группах АВ: 1 – $p < 0,05$;
 АС: 2 – $p < 0,05$, 22 – $p < 0,01$; ВС: 3 – $p < 0,05$.

Рис.6. Сравнение абсолютной частоты исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С в зависимости от клинических признаков

В случае достоверности различий в частоте исходов между сравниваемыми группами в зависимости от клинических признаков проводилось определение RR, RRR и 95% CI. Данные представлены в таблице 12. Установлено, что при наличии любого из анализируемых признаков между сравниваемыми группами RR составляет от 2,2 до 3,6, а RRR – от 53,4% до 71,9%.

Таблица 12

Относительный риск и снижение относительного риска исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С в зависимости от наличия определенного клинического признака

признак	сравниваемые группы (количество исходов, чел.)	RR	RRR (%)	95% CI

Избыточная масса тела	C (10)	A (7)	2,2	53,4	1,1-4,3
	C (10)	B (8)	2,2	53,4	1,1-4,1
Передний ИМ	C (15)	A (6)	2,7	63,1	1,3-5,8
Повторный ИМ	C (7)	A (4)	2,8	64,3	1,1-7,2
	C (7)	B (4)	3,0	66,4	1,2-7,7
Артериальная гипертензия	A (10)	B (3)	3,6	71,9	1,1-11,27
Нарушения ритма и проводимости сердца	C (8)	A (3)	3,0	66,3	1,1-7,9

Данные сравнительного анализа абсолютной частоты исходов пациентов в группах А, В и С в зависимости от риска смерти по шкалам TIMI и GRACE приведены в таблице 13. Исходные данные для расчета брались в таблицах 3 и 4. Достоверность различий среди лиц с одинаковым риском смерти по шкале TIMI была получена только среди пациентов с 6-7 баллами: количество исходов было больше при использовании стрептокиназы (66,7%) в сравнении с альтеплазой (33,3%) и проурокиназой (33,3%). При этом RR и RRR в обоих случаях составили 2,0 [1,1-3,8] и 50% [1,1-3,8] соответственно. При оценке шкалы GRACE статистического анализа среди пациентов с низким риском не проводилось в связи с единственным исходом в группе А. Частота нежелательных событий среди пациентов умеренного риска во всех группах была одинаковой, среди пациентов высокого риска летальности – в группе С была выше, чем в группе А. RR равнялся 2,0 [1,1-3,5], а RRR – 49,2%.

Таблица 13

Сравнение абсолютной частоты исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С в зависимости от риска смерти по шкалам TIMI и GRACE

сумма баллов или риск смерти	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)	pAB	pAC	pBC
Шкала TIMI						
4 балла	1 (10)	1 (6,7)	2 (22,2)	1,000	0,582	0,533
5 баллов	4 (19,1)	10 (40)	9 (33,3)	0,199	0,338	0,774
6-7 баллов	8 (33,3)	8 (33,3)	14 (66,7)	1,000	0,038	0,038
Шкала GRACE						

Умеренный	1 (5,9)	2 (8,7)	1 (6,3)	1,000	1,000	1,000
Высокий	11 (29,7)	17 (41,5)	24 (58,5)	0,347	0,013	0,131

С целью уточнения возможной роли примененного тромболитика в изменении частоты наступления нежелательных исходов в исследуемых группах было проведено определение RR у пациентов, получавших одинаковые фибринолитические препараты, при возрастании риска «ближайшей» летальности по шкалам TIMI и GRACE (см. таблицу 14).

При анализе RR пациентов с использованием шкалы TIMI достоверно было подтверждено только увеличение вероятности наступления смерти, нефатального рецидива ИМ или ИИ в 2 раза у больных с суммой 6-7 баллов по отношению к больным, имеющим 5 баллов, при использовании стрептокиназы. Применение у исследуемых пациентов альтеплазы или проурокиназы риск развития исходов по мере увеличения суммы баллов по шкале TIMI не повышало.

Анализ RR с учетом шкалы GRACE показал рост вероятности наступления нежелательных событий ($p < 0,05$) у пациентов высокого риска госпитальной летальности в сравнении с пациентами умеренного риска в группе В в 4,8 раза, а в группе С – в 9,4 раза.

Таблица 14

Изменение относительного риска исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С при увеличении риска смерти по шкалам TIMI и GRACE

сумма баллов или риск смерти	группа А			группа В			группа С		
	ER	RR	95% CI	ER	RR	95% CI	ER	RR	95% CI
Шкала TIMI									
4 балла	0,100	-	-	0,067	-	-	0,222	-	-
5 баллов	0,191	1,9	0,3-14,9	0,400	6,0	0,9-42,3	0,333	1,5	0,4-5,7
6-7 баллов	0,333	1,8	0,6-5,0	0,333	0,8	0,4-1,8	0,667	2,0	1,1-3,7
Шкала GRACE									
Умеренный	0,059	-	-	0,087	-	-	0,063	-	-
Высокий	0,297	5,1	0,7-36,1	0,415	4,8	1,2-18,8	0,585	9,4	1,4-63,6

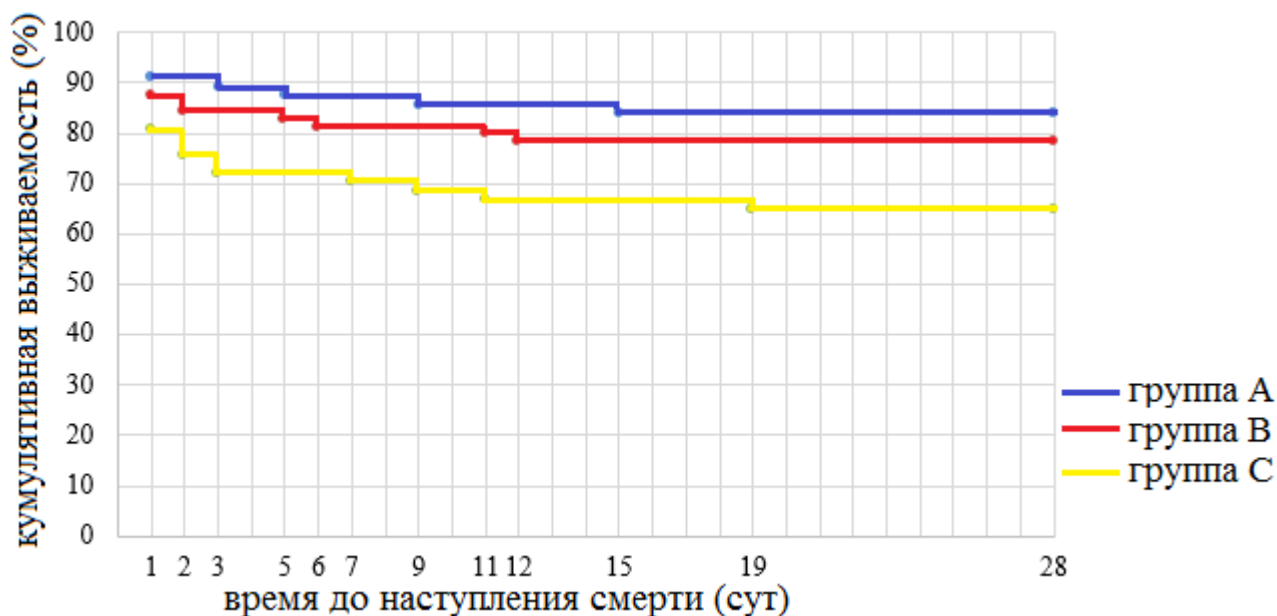
Подводя итоги раздела, следует отметить, что нами выявлена достоверная разница в абсолютной и кумулятивной частоте наступления исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) за 28 суток у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпST, в лечении которых применялись различные тромболитики: в 1,9 раза риск исхода при использовании стрептокиназы превышал риск при введении альтеплазы. В изолированно мужской популяции отмечено преобладание частоты нежелательных событий при использовании альтеплазы как над стрептокиназой, так и над проурокиназой. Не выявлено достоверной разницы в количестве исходов между пациентами исследуемых групп в зависимости от возраста, но отмечен рост частоты смертей, рецидивов ИМ и ИИ по мере старения пациентов при применении у них стрептокиназы. Наличие ряда клинических характеристик (избыточная масса тела, передний ИМ, повторный ИМ, нарушение ритма и проводимости сердца) повышало частоту исходов при введении стрептокиназы в сравнении с проурокиназой и/или альтеплазой. Только у пациентов с артериальной гипертензией количество нежелательных событий было больше в группе альтеплазы при сопоставлении с группой проурокиназы. Меньшее число исходов за 28 суток отмечено при введении проурокиназы и альтеплазы в сравнении со стрептокиназой больным с высоким риском летальности (сумма баллов 6-7) по шкале TIMI. Также меньшее число нежелательных событий выявлено в группе альтеплазы в сравнении с группой стрептокиназы у пациентов с высоким риском летальности по шкале GRACE. Определялся рост риска наступления исхода у больных с высоким риском летальности по шкале GRACE при назначении им проурокиназы (в 4,8 раза) или стрептокиназы (в 9,4 раза) относительно больных с умеренным риском; и у больных с суммой 6-7 баллов по шкале TIMI при введении им стрептокиназы (в 2 раза) относительно больных с 5 баллами.

3.2. Анализ выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов

Показатели абсолютного числа выживших к 28 суткам (исходные данные для расчета см. в таблице 1) в группах А, В и С составили соответственно: 46 человек

(83,6%), 50 человек (78,1%) и 37 человек (64,9%) при достоверности различий $p_{AB}=0,493$, $p_{AC}=0,031$, $p_{BC}=0,156$. При сравнительном анализе кумулятивной выживаемости, как показателя эффективности различных схем ТЛТ, в течение 28 суток также было выявлено ее достоверное преобладание в группе альтеплазы (83,9%) по сравнению с группой стрептокиназы (64,9%, $p_{AC}<0,05$). При этом в группе С по отношению к группе А определялся риск смерти в 2,15 [1,1-4,3] раза больше, при RRR – 53,3%. Выживаемость в группе проурокиназы составила 78,1% ($p_{AB}, BC>0,05$).

Различия в кумулятивной выживаемости за период наблюдения графически представлены на рисунке 7.



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах $AB>0,05$, $AC<0,05$, $BC>0,05$.

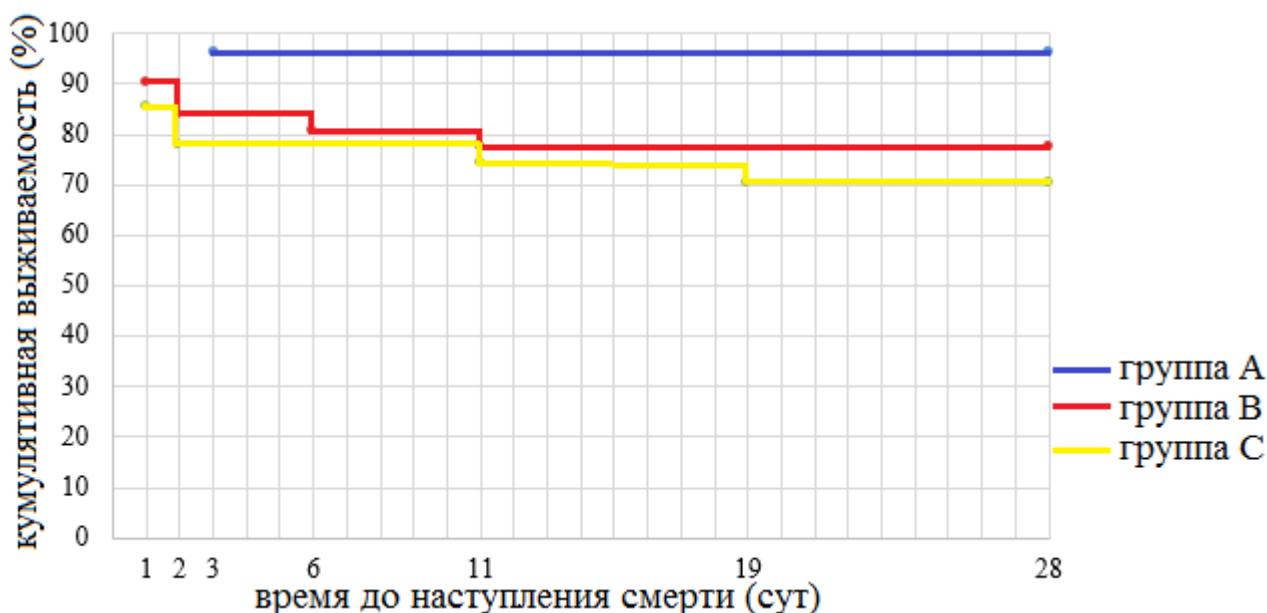
Рис.7. Сравнение кумулятивной выживаемости в группах А, В и С по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank

Гендерный анализ (исходные данные также взяты из таблицы 1) абсолютной выживаемости за 28 суток наблюдения представлен в таблице 15.

Сравнение абсолютной выживаемости в группах А, В и С в зависимости от пола пациентов

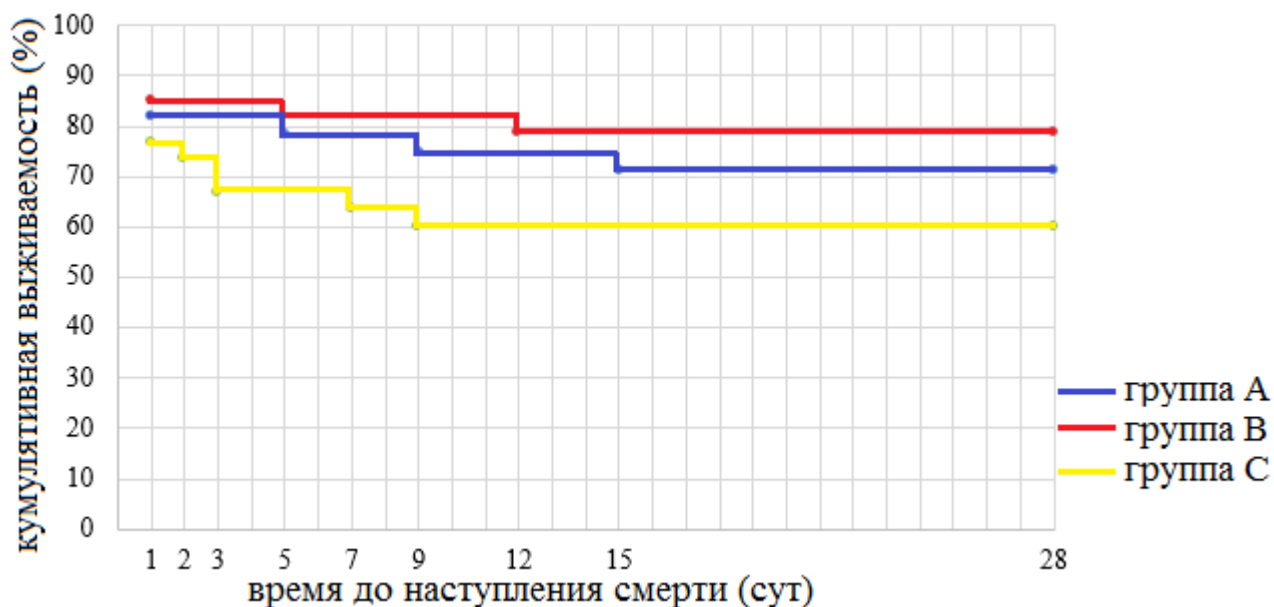
пол пациентов	Количество выживших			pAB	pAC	pBC
	гр. А, чел. (%)	гр. В, чел. (%)	гр. С, чел. (%)			
мужской	26 (96,3)	24 (77,4)	19 (70,4)	0,057	0,013	0,564
женский	20 (71,4)	26 (78,8)	18 (60)	0,561	0,416	0,169

При статистическом сопоставлении кумулятивной выживаемости выявлено, что среди пациентов мужского пола к 28 суткам она составила 96,3% при использовании альтеплазы, 77,3% при применении проурокиназы и 70,4% при введении стрептокиназы. Достоверность различий: AB>0,05, AC<0,05, BC>0,05. При этом RR смерти между группами С и А составил 8,0 [1,1-59,7], а RRR – 87,5%. В женских популяциях достоверных различий выявлено не было. Кумулятивная выживаемость к концу периода наблюдения в группах А, В и С фиксировалась на уровнях 71,3%, 78,7% и 60% соответственно. Изменения выживаемости за период наблюдений у пациентов разного пола представлены на рисунках 8 и 9.



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах AB>0,05, AC<0,05, BC>0,05.

Рис.8. Сравнение кумулятивной выживаемости пациентов мужского пола в группах А, В и С по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах АВ>0,05, АС>0,05, ВС>0,05.

Рис.9. Сравнение кумулятивной выживаемости пациенток женского пола в группах А, В и С по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank

Цифры абсолютной выживаемости на 28 сутки в зависимости от возрастной категории пациентов представлены в таблице 16 (исходные данные брались в таблице 1). При анализе результатов достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено.

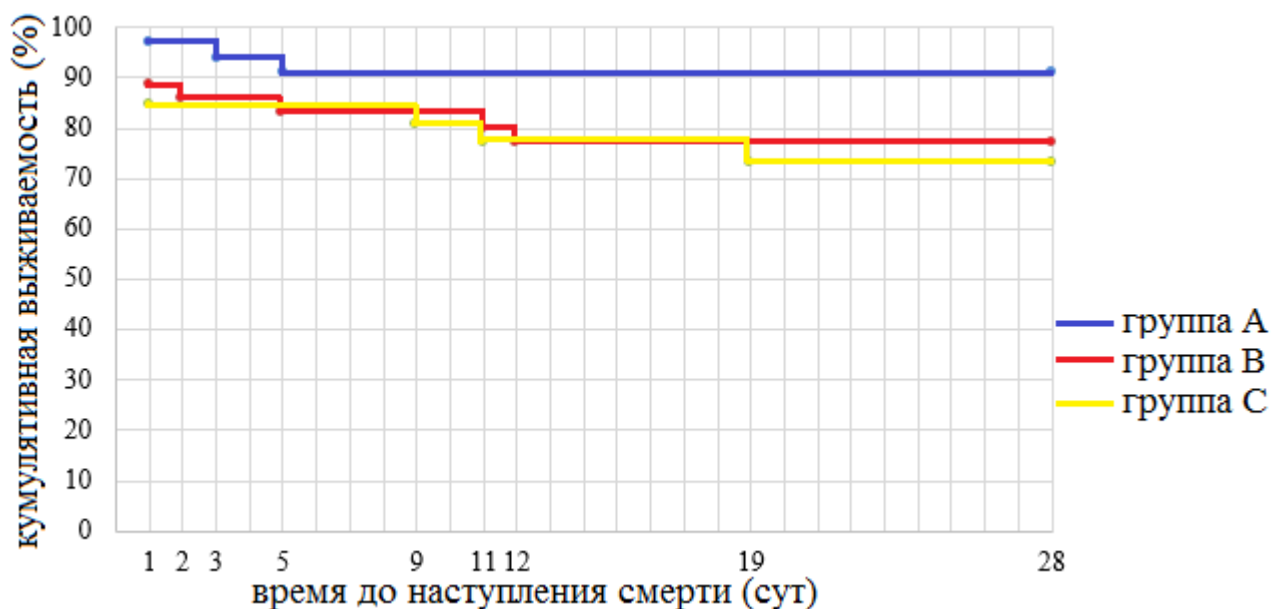
Таблица 16

Сравнение абсолютной выживаемости в группах А, В и С в зависимости от возраста пациентов

возраст пациентов	Количество выживших			pAB	pAC	pBC
	гр. А, чел. (%)	гр. В, чел. (%)	гр. С, чел. (%)			
пожилой	30 (90,9)	27 (77,1)	19 (73,1)	0,189	0,090	0,770
старческий	16 (72,7)	23 (79,3)	18 (58,1)	0,741	0,385	0,100

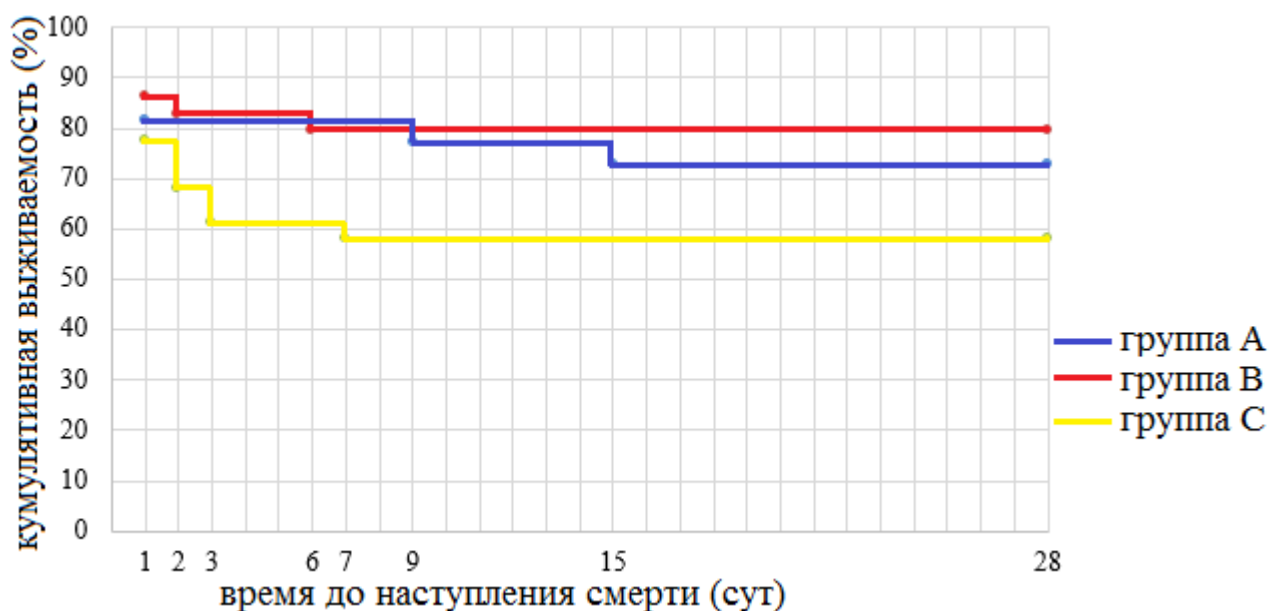
При сравнении кумулятивной выживаемости за 28 суток в зависимости от возрастной категории пациентов между больными 60-75 лет достоверной разницы при применении исследуемых тромболитиков выявлено не было. В группе альтеплазы к концу периода наблюдения выживаемость составила 90,1%, в группе проурокиназы – 77,2%, в группе стрептокиназы – 73,0%; pAB, AC, BC>0,05. В

старческом возрасте за 28 суток кумулятивная выживаемость находилась на уровне 72,7%, 79,3% и 58,1% в группах А, В и С соответственно при отсутствии достоверности различий. На рисунках 10 и 11 графически представлены изменения кумулятивной доли выживших за период наблюдений среди пациентов 60-75 лет и 75 лет и старше, получавших различные тромболитические препараты.



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах АВ>0,05, АС>0,05, ВС>0,05.

Рис.10. Сравнение кумулятивной выживаемости пациентов пожилого возраста в группах А, В и С по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank



Примечание: Уровни достоверности различий (p) в группах АВ>0,05, АС>0,05, ВС>0,05.

Рис.11. Сравнение кумулятивной выживаемости пациентов старческого возраста в группах А, В и С по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank

Для уточнения возможного влияния конкретного тромболитика на 28-суточную летальность пациентов в зависимости от их возраста было выполнено определение RR смерти больных 75 лет и старше по отношению к 60-75-летним, получавшим одинаковые исследуемые препараты (см. таблицу 17). Достоверной разницы результатов не получено.

Таблица 17

Изменение относительного риска летального исхода в группах А, В и С при увеличении возраста пациентов

возраст пациентов	группа А			группа В			группа С		
	ER	RR	95% CI	ER	RR	95% CI	ER	RR	95% CI
пожилой	0,090	-	-	0,229	-	-	0,270	-	-
старческий	0,273	3,0	0,9-10,8	0,207	0,9	0,4-2,3	0,419	1,6	0,7-3,3

При сравнении абсолютной выживаемости в зависимости от отдельных клинических характеристик пациентов исследуемых групп (исходные данные для расчетов брались в таблице 2) по подавляющему большинству признаков достоверной разницы выявлено не было (см. таблицу 18). Только при наличии

передней локализации ИМ отмечено увеличение выживаемости больных в группе А в сравнении с больными группы С. RR и RRR смертельного исхода в группе С относительно группы А при этом составили соответственно 3,3 [1,2-8,7] и 69,2% [1,2-8,7].

Таблица 18

Сравнение абсолютной выживаемости в группах А, В и С в зависимости от клинических признаков

признак	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)	pAB	pAC	pBC
Избыточная масса тела	16 (76,2)	19 (79,2)	7 (50)	1,000	0,154	0,081
СД или НТГ	10 (76,9)	11 (68,7)	13 (68,4)	0,697	0,704	1,000
Время «симптом-игла» более 6 ч	16 (69,6)	20 (69)	17 (53,1)	1,000	0,272	0,295
Передний ИМ	22 (84,6)	21 (67,7)	12 (50)	0,217	0,015	0,268
Повторный ИМ	13 (81,2)	14 (82,4)	5 (50)	1,000	0,189	0,102
Артериальная гипертензия	23 (79,3)	29 (93,5)	17 (77,3)	0,140	1,000	0,113
ОЛЖН II-IV класс по Killip	1 (25)	2 (28,6)	0 (0)	1,000	-	-
Нарушения ритма и проводимости сердца	8 (80)	7 (53,8)	4 (44,4)	0,379	0,170	0,694
Повышение уровня КФК крови	26 (86,7)	30 (73,2)	26 (68,4)	0,242	0,093	0,805
Повышение уровня КФК- МВ крови	27 (79,4)	27 (69,2)	21 (67,7)	0,425	0,398	1,000
Повышение уровня тропонина Т крови	18 (75)	16 (64)	19 (63,3)	0,538	0,394	1,000

Статистический анализ абсолютной выживаемости пациентов в группах А, В и С в зависимости от риска смерти по шкалам TIMI и GRACE представлен в таблице 19. Исходные данные для расчета взяты в таблицах 3 и 4. Достоверность различий среди лиц с одинаковым риском смерти по шкале TIMI была получена только среди пациентов с 6-7 баллами: выживаемость в группе С (47,6%) была меньше, чем в группах А (79,2%) и В (79,2%). При этом RR и RRR смерти в обоих случаях составили 2,5 [1,1-6,1] и 60,1% [1,1-6,1] соответственно. При оценке шкалы GRACE анализа выживаемости среди пациентов с низким риском не проводилось в связи с

отсутствием таких больных в группах В и С. Среди же пациентов умеренного риска во всех группах количество выживших достоверно не отличалось, а среди пациентов высокого риска летальности – выживаемость в группе А была выше, чем в группе С. RR смерти при применении стрептокиназы в сравнении с альтеплазой равнялся 2,2 [1,1-4,3], а RRR составил 53,4%.

Таблица 19

Сравнение абсолютной выживаемости в группах А, В и С в зависимости от риска смерти по шкалам TIMI и GRACE

сумма баллов или риск смерти	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)	pAB	pAC	pBC
Шкала TIMI						
4 балла	10 (100)	14 (93,3)	7 (77,8)	-	-	0,533
5 баллов	17 (81)	17 (68)	20 (74,1)	0,502	0,734	0,762
6-7 баллов	19 (79,2)	19 (79,2)	10 (47,6)	1,000	0,035	0,035
Шкала GRACE						
Низкий	1 (100)	-	-	-	-	-
Умеренный	16 (94,1)	22 (95,7)	15 (93,7)	1,000	1,000	1,000
Высокий	29 (78,4)	28 (69,3)	22 (53,7)	0,444	0,032	0,185

Для уточнения возможной роли примененного тромболитика в изменении 28-суточной выживаемости при возрастании риска летальности по шкалам TIMI и GRACE в исследуемых группах было проведено определение RR у пациентов, получавших одинаковые фибринолитические препараты (см. таблицу 20). При анализе RR пациентов с использованием шкалы TIMI достоверных различий не отмечалось. Сравнение RR с учетом шкалы GRACE показало рост вероятности смерти ($p < 0,05$) у пациентов высокого риска госпитальной летальности в сравнении с пациентами умеренного риска в группе В в 7,3 раза, а в группе С – в 7,4 раза.

Таблица 20

Изменение относительного риска летального исхода в группах А, В и С при увеличении риска смерти по шкалам TIMI и GRACE

сумма баллов или	группа А			группа В			группа С		
	ER	RR	95% CI	ER	RR	95% CI	ER	RR	95% CI

риск смерти									
Шкала TIMI									
4 балла	0	-	-	0,067	-	-	0,222	-	-
5 баллов	0,190	-	-	0,320	4,8	0,7-34,7	0,259	1,2	0,3-4,6
6-7 баллов	0,208	1,1	0,4-3,6	0,208	0,7	0,3-1,7	0,524	2,0	0,9-4,3
Шкала GRACE									
Умеренный	0,059	-	-	0,043	-	-	0,063	-	-
Высокий	0,216	3,7	0,5-27,1	0,317	7,3	1,02-52,2	0,463	7,4	1,1-50,9

В заключении данного раздела необходимо сказать, что нами выявлено достоверное увеличение 28-суточной абсолютной и кумулятивной выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ, для проведения ТЛТ которым применялась альтеплаза в сравнении со стрептокиназой. Данная закономерность подтверждалась у пациентов мужского пола и отсутствовала у женщин. Изменений выживаемости у исследуемых пациентов в зависимости от возрастной категории (60-75 лет или 75 лет и старше) и использованного тромболитика не отмечено. Статистически доказана большая выживаемость пациентов старше 60 лет с передней локализацией ИМ при проведении ТЛТ альтеплазой в сравнении со стрептокиназой. Меньшее число летальных исходов за 28 суток отмечено при введении проурокиназы и альтеплазы в сопоставлении со стрептокиназой исследуемым больным с высоким риском 2-недельной летальности (сумма баллов 6-7) по шкале TIMI. Также меньшее число смертей выявлено при использовании альтеплазы в сравнении со стрептокиназой у пациентов с высоким риском госпитальной летальности по шкале GRACE. Определялся достоверный рост риска смерти у больных с высоким риском летальности по шкале GRACE при назначении им проурокиназы и стрептокиназы по поводу ОКСпСТ в сравнении с больными с умеренным риском.

3.3. Анализ частоты развития осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов

Сравнение абсолютной частоты развития отдельных осложнений ТЛТ или ИМ и их суммарного количества у больных с ОКСпСТ представлено в таблице 21. Исходные данные для расчета взяты в таблице 1. При проведении статистического

анализа не выявлено достоверных различий в частоте обнаружения кровотечений, острой аневризмы с/без разрывом миокарда или общего числа осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста при использовании различных тромболитических препаратов.

Таблица 21

Сравнение частоты осложнений в группах А, В и С

вид осложнений	количество осложнений			pAB	pAC	pBC
	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)			
кровотечения	6 (10,9)	3 (4,7)	4 (7)	0,299	0,524	0,706
острая аневризма с/без разрывом миокарда	10 (18,2)	8 (12,5)	10 (17,6)	0,448	1,000	0,456
всего осложнений	16 (29,1)	11 (17,2)	14 (24,6)	0,132	0,672	0,372

Гендерный и возрастной анализ частоты развития осложнений показан в таблицах 22 и 23. Исходные данные для расчета также брались в таблице 1. Отмечено увеличение числа развития острой аневризмы (в 4,7 раза [1,1-20,4], RRR – 78,7%) и, как следствие, осложнений в целом (в 3,8 раза [1,4-10,4], RRR – 73,9%) среди пациенток женского пола группы А в сравнении с группой В. В изолированно мужских когортах исследуемых групп различий в количестве осложнений ТЛТ или ИМ не выявлено.

Таблица 22

Сравнение частоты осложнений в группах А, В и С в зависимости от пола пациентов

вид осложнений	количество осложнений			pAB	pAC	pBC
	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)			
мужской пол						
кровотечения	1 (3,7)	1 (3,2)	1 (3,7)	-	-	-
острая аневризма с/без разрывом миокарда	2 (7,4)	6 (19,4)	3 (11,1)	0,263	0,676	0,482
всего осложнений	3 (11,1)	7 (22,6)	4 (14,8)	0,311	0,710	0,518

женский пол						
кровотечения	5 (17,9)	2 (6,1)	3 (10)	0,231	0,464	0,663
острая аневризма с/без разрывом миокарда	8 (28,6)	2 (6,1)	7 (23,3)	0,034	0,767	0,074
всего осложнений	13 (46,5)	4 (12,1)	10 (33,3)	0,004	0,422	0,068

Частота развития кровотечений, острой аневризмы или их суммарного количества среди больных исследуемых групп, принадлежащих к разным возрастным категориям (пожилой и старческий возраст), достоверно не изменялась. Был выявлен рост общего числа осложнений по мере старения пациентов при назначении им по поводу ОКСпСТ альтеплазы (в 3,3 раза [1,3-8,2]), чего не отмечалось при использовании стрептокиназы и проурокиназы (см. таблицу 23).

Таблица 23

Сравнение частоты осложнений в группах А, В и С в зависимости от возраста пациентов

№	вид осложнений	количество осложнений			pAB	pAC	pBC
		гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)			
пожилой возраст							
1	кровотечения	2 (6,1)	1 (2,9)	2 (7,7)	0,608	1,000	0,570
2	острая аневризма с/без разрывом миокарда	3 (9,1)	3 (8,6)	3 (11,6)	1,000	1,000	0,694
3	всего осложнений	5 (15,2)	4 (11,5)	5 (19,3)	0,731	0,737	0,478
старческий возраст							
4	кровотечения	4 (18,2)	2 (6,9)	2 (6,5)	0,383	0,219	1,000
5	острая аневризма с/без разрывом миокарда	7 (31,8)	5 (17,3)	7 (22,6)	0,320	0,534	0,750
6	всего осложнений	11 (50)	7 (24,2)	9 (29,1)	0,078	0,156	0,774
	p 1-4	0,204	0,586	1,000			
	p 2-5	0,070	0,451	0,319			
	p 3-6	0,008	0,203	0,539			

Таким образом, статистически доказано, что использование альтеплазы для проведения ТЛТ у пациенток женского пола 60 лет и старше по поводу ОКСпСТ сопровождалось более частым развитием острой аневризмы с/без разрывом

миокарда и, как следствие, большим общим количеством осложнений при сравнении с проурокиназой. Однако, этот факт не повлиял на частоту регистрации отдельных осложнений или их суммарного числа среди больных, получавших различные тромболитики, без учета их половой принадлежности. Также отмечено увеличение частоты осложнений в целом в 3,3 раза с возрастом у пациентов, в терапии которых использовалась альтеплаза в отличие от других препаратов.

3.4. Анализ «промежуточных» критериев эффективности у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов

При проведении анализа «промежуточных» критериев эффективности ТЛТ у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпST с использованием различных препаратов определялась одинаковая частота развития отдельных видов реперфузионных аритмий и их суммарного количества в исследуемых группах. Разница выявлена лишь в количестве пациентов с одновременным сочетанием отдельных видов реперфузионных нарушений ритма и проводимости: в группе А их было больше, чем в группе В (см. таблицу 24). Исходные данные для расчета брались в таблице 1. Также не было найдено достоверных различий в частоте 50%-снижения сегмента ST ЭКГ в течение 180 мин ТЛТ или обнаружения открытой ИСКА на КАГ, проведенной после ТЛТ, среди сравниваемых групп.

Таблица 24

Сравнение частоты «промежуточных» критериев эффективности ТЛТ в группах А, В и С

критерий	количество пациентов			pAB	pAC	pBC
	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)			
ФЖ	4 (7,3)	2 (3,1)	5 (8,8)	0,413	1,000	0,252
ЖТ	4 (7,3)	1 (1,6)	0 (0)	0,180	-	-
ЖЭС	11 (20)	14 (21,9)	12 (21,1)	0,827	1,000	1,000
АВ-блокада	10 (18,2)	5 (7,8)	6 (10,5)	0,104	0,289	0,754
одновременное сочетание	6 (10,9)	1 (1,6)	2 (3,5)	0,048	0,158	0,601

реперфузионных аритмий						
общее количество реперфузионных аритмий	23 (41,8)	21 (32,8)	21 (36,9)	0,345	0,699	0,704
50% и более снижения подъема сегмента ST ЭКГ	36 (65,5)	41 (64,1)	36 (63,2)	1,000	0,846	1,000
открытая ИСКА на КАГ	15 (53,6)	17 (68)	12 (63,2)	0,400	0,561	0,759

Обратил на себя внимание факт небольшой доли проведения КАГ у больных с ОКСпST 60 лет и старше: 28 человек (50,9%), 25 человек (39,1%) и 19 человек (33,3%) в группах А, В и С соответственно, что, вероятно, было связано с низкой доступностью ангиорентгенологической помощи и достаточно частыми летальными исходами в течение первых часов стационарного лечения пациентов указанного возраста. Сравнение частоты проведения КАГ с учетом пола и возраста пациентов представлено на рисунках 12 и 13 (процентное содержание дано относительно числа пациентов того же пола или возраста в группе – см. таблицу 1).

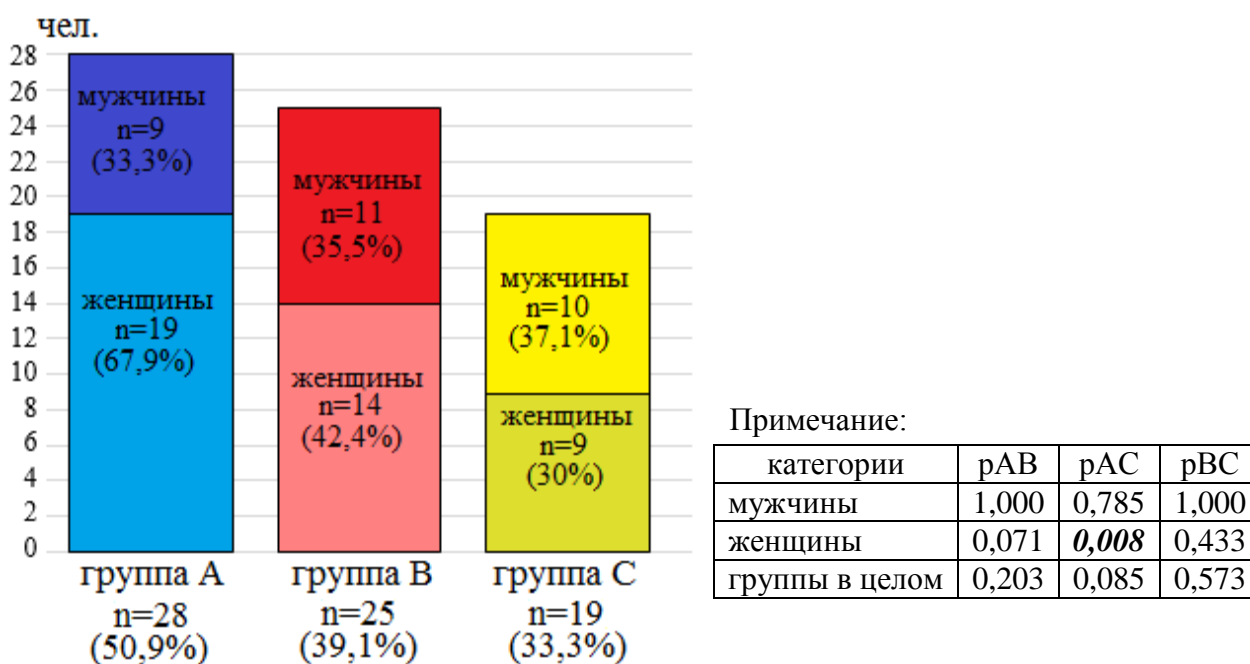


Рис. 12. Сравнительная частота проведения КАГ в группах А, В и С с учетом пола пациентов

Гендерный анализ «промежуточных» точек эффективности ТЛТ в исследуемых группах достоверных различий среди пациентов мужского или женского пола ни по одному из рассматриваемых критериев не выявил:

определялись одинаковая частота развития отдельных видов аритмий, их сочетаний и общего количества, частота необходимого снижения сегмента ST ЭКГ и процент открытия ИСКА по данным КАГ. Сравнительный анализ частоты ФЖ среди мужчин, а также ФЖ, ЖТ и одновременного сочетания реперфузионных нарушений ритма и проводимости у женщин провести не удалось в связи с малым количеством указанных явлений в группах. Результаты представлены в таблице 25. Исходные данные брались в таблице 1 и рисунке 12. Следует сказать, что, учитывая достоверно разные доли проведения чрескожных коронарных вмешательств среди пациенток женского пола в группах А и С, отсутствие различий у женщин этих групп в регистрируемой частоте восстановления проходимости ИСКА на КАГ не является доказанной.

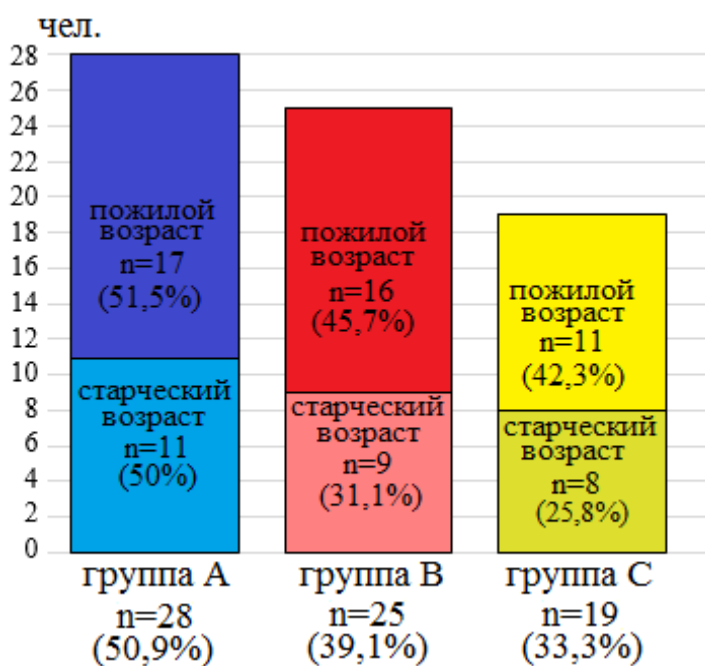
Таблица 25

Сравнение частоты «промежуточных» критериев эффективности ТЛТ в группах А, В и С в зависимости от пола

критерий	количество пациентов			pAB	pAC	pBC
	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)			
мужской пол						
ФЖ	4 (14,8)	2 (6,5)	3 (11,1)	0,402	0,710	0,656
ЖТ	3 (11,1)	1 (3,2)	0 (0)	0,329	-	-
ЖЭС	7 (25,9)	7 (22,6)	9 (33,3)	1,000	0,569	0,393
АВ-блокада	5 (18,5)	2 (6,5)	3 (11,1)	0,233	0,477	0,656
одновременное сочетание реперфузионных аритмий	5 (18,5)	1 (3,2)	2 (7,4)	0,088	0,260	0,593
общее количество реперфузионных аритмий	14 (51,9)	11 (35,5)	13 (48,2)	0,289	1,000	0,425
50% и более снижения подъема сегмента ST ЭКГ	16 (59,3)	18 (58,1)	17 (63)	1,000	0,789	0,791
открытая ИСКА на КАГ	6 (54,6)	8 (72,7)	6 (60)	1,000	1,000	0,660
женский пол						
ФЖ	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	-	-	-
ЖТ	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
ЖЭС	4 (14,3)	7 (21,2)	3 (10)	0,526	0,702	0,308
АВ-блокада	5 (17,9)	3 (9,1)	3 (10)	0,452	0,464	1,000
одновременное сочетание	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	-	-	-

реперфузионных аритмий						
общее количество реперфузионных аритмий	15 (53,6)	11 (33,3)	10 (33,3)	0,128	0,185	1,000
50% и более снижения подъема сегмента ST ЭКГ	20 (71,4)	23 (69,7)	19 (63,3)	1,000	0,583	0,606
открытая ИСКА на КАГ	9 (47,4)	9 (64,3)	6 (66,7)	0,483	0,435	1,000

Результаты сравнения частоты «промежуточных» критериев эффективности ТЛТ в исследуемых группах больных в зависимости от возраста представлены в таблице 26. Исходные данные взяты в таблице 1 и рисунке 13. Достоверных различий между когортами пациентов пожилого или старческого возраста в группах А, В и С не зарегистрировано. Сопоставление частоты ЖТ среди лиц 60-75 лет, а также ФЖ, ЖТ и одновременного сочетания реперфузионных аритмий среди лиц 75 лет и старше не проводилось в связи с отсутствием указанных явлений в некоторых или во всех когортах.



Примечание:

категории	pAB	pAC	pBC
пожилой возраст	0,809	0,601	0,801
старческий возраст	0,248	0,088	0,777
p пожилой возраст/ старческий возраст	1,000	0,306	0,261
группы в целом	0,203	0,085	0,573

Рис. 13. Сравнительная частота проведения КАГ в группах А, В и С с учетом возраста пациентов

Сравнение частоты «промежуточных» критериев эффективности ТЛТ в группах А, В и С в зависимости от возраста

критерий	количество пациентов			pAB	pAC	pBC
	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)			
пожилой возраст						
ФЖ	4 (12,1)	2 (5,7)	2 (7,7)	0,421	0,685	1,000
ЖТ	4 (12,1)	1 (2,9)	0 (0)	0,191	-	-
ЖЭС	5 (15,2)	7 (20)	7 (26,9)	0,753	0,336	0,553
АВ-блокада	3 (9,1)	2 (5,7)	3 (11,6)	0,669	1,000	0,643
одновременное сочетание реперфузионных аритмий	3 (9,1)	1 (2,9)	2 (7,7)	0,349	1,000	0,570
общее количество реперфузионных аритмий	13 (39,4)	11 (31,4)	10 (38,5)	0,613	1,000	0,597
50% и более снижения подъема сегмента ST ЭКГ	20 (60,6)	23 (65,7)	18 (69,2)	0,802	0,588	0,791
открытая ИСКА на КАГ	10 (58,8)	12 (75)	7 (63,7)	0,465	1,000	0,676
старческий возраст						
ФЖ	0 (0)	0 (0)	3 (9,7)	-	-	-
ЖЭС	6 (27,3)	7 (24,2)	5 (16,1)	1,000	0,493	0,527
АВ-блокада	7 (31,8)	3 (10,4)	3 (9,7)	0,079	0,073	1,000
одновременное сочетание реперфузионных аритмий	3 (13,6)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
общее количество реперфузионных аритмий	10 (45,5)	10 (34,5)	11 (35,5)	0,564	0,572	1,000
50% и более снижения подъема сегмента ST ЭКГ	16 (72,7)	18 (62,1)	18 (58,1)	0,552	0,385	0,797
открытая ИСКА на КАГ	5 (45,5)	5 (55,6)	5 (62,5)	0,685	0,650	1,000

Для уточнения возможного влияния конкретного тромболитика на частоту развития «промежуточных» точек эффективности ТЛТ у пациентов в зависимости от их возраста было выполнено определение достоверности различий между больными 75 лет и старше и 60-75-летним, получавшими одинаковые исследуемые препараты (см. таблицу 27). Исходные данные для расчета взяты в таблицах 1, 26 и рисунке 13. Сравнение частоты некоторых явлений (ФЖ, ЖТ, одновременное сочетание реперфузионных аритмий) в отдельных группах не проводилось из-за

отсутствия указанных точек в одной или обеих сравниваемых когортах. В остальных случаях достоверной разницы результатов не получено.

Таблица 27

Достоверность различий частоты «промежуточных» критериев эффективности ТЛТ в группах А, В и С при увеличении возраста пациентов

критерий	достоверность различий между пациентами разного возраста		
	pA	pB	pC
ФЖ	-	-	1,000
ЖЭС	0,317	0,767	0,349
АВ-блокада	0,071	0,652	1,000
одновременное сочетание реперфузионных аритмий	0,674	-	-
общее количество реперфузионных аритмий	0,782	1,000	1,000
50% и более снижения подъема сегмента ST ЭКГ	0,400	0,799	0,422
открытая ИСКА на КАГ	0,700	0,394	1,000

Таким образом, при статистическом сравнении «промежуточных» критериев эффективности различия были выявлены лишь по признаку одновременного сочетания разных видов реперфузионных аритмий у одного больного между группами пациентов, получавших в терапии альтеплазу (10,6%) и проурокиназу (1,6%). Однако, этот факт не нашел подтверждения при гендерном и возрастном анализе исследуемых групп. Других достоверных отличий между группами А, В и С, даже с учетом пола или возрастной категории больных, не определялось.

3.5. Анализ частоты развития исходов (смерть, нефатальный рецидив инфаркта миокарда, ишемический инсульт) и выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении различных тромболитических препаратов в зависимости от степени полиморбидной патологии

Для анализа влияния степени полиморбидной патологии на частоту развития исходов (комбинированная конечная точка: смерть + нефатальный рецидив ИМ +

нефатальный ИИ) в течение 28-суток после ТЛТ по поводу ОКСПСТ нами проведено сравнение средних показателей по индексам Kaplan-Feinstein и Charlson у пациентов исследуемых групп, у которых наблюдались указанные события (см. таблицу 29). Достоверные различия получены лишь в значениях среднего индекса Kaplan-Feinstein среди больных групп А ($11,5 \pm 2,2$) и В ($8,9 \pm 1,0$).

Также проводилась сравнительная оценка частоты исходов у пациентов с разной степенью полиморбидности по используемым шкалам, которым назначались исследуемые препараты (см. таблицу 29). Исходные данные брались в таблицах 5 и 6. При анализе выявлено, что количество нежелательных событий с $p=0,042$ меньше среди пациентов с индексом Charlson 6 баллов и более при применении для фармакологического тромболитического проурокиназы в сравнении со стрептокиназой. RR составил 1,8 [1,01-3,3], а RRR – 45%. В остальных случаях достоверности различий в частоте исходов у пациентов с разными значениями индексов как Charlson, так и Kaplan-Feinstein, не получено.

Таблица 29

Сравнение частоты исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) в группах А, В и С в зависимости от степени полиморбидности по индексам Kaplan-Feinstein и Charlson

индекс (сумма баллов)	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)	pAB	pAC	pBC
индекс Kaplan-Feinstein						
средний балл	$10,0 \pm 0,7$			-		
	$11,5 \pm 2,2$	$8,9 \pm 1,0$	$10,1 \pm 1,1$	<0,05	>0,05	>0,05
6-7 баллов	0 (0)	5 (41,7)	4 (36,4)	-	-	1,000
8 баллов и более	13 (27,7)	14 (26,9)	21 (45,7)	1,000	0,087	0,061
10 баллов и более	8 (47,1)	7 (26,9)	12 (52,2)	0,206	0,762	0,086
12 баллов и более	3 (75)	1 (11,1)	5 (35,7)	0,052	0,275	0,34
14 баллов и более	1 (100)	-	4 (66,7)	-	1,000	-
индекс Charlson						
средний балл	$6,3 \pm 0,4$			-		
	$6,6 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,7$	$6,5 \pm 0,7$	>0,05	>0,05	>0,05
4 балла	0 (0)	3 (25)	2 (66,7)	-	-	0,242
5 баллов и более	13 (26,5)	16 (30,8)	23 (42,6)	0,666	0,101	0,232
6 баллов и более	11 (42,3)	11 (28,2)	20 (51,3)	0,290	0,613	0,042
7 баллов и более	6 (60)	7 (38,9)	10 (66,7)	0,433	1,000	0,166

8 баллов и более	3 (100)	2 (40)	4 (57,1)	0,197	0,475	0,621
------------------	---------	--------	----------	-------	-------	-------

Анализ 28-суточной выживаемости пациентов с разной степенью сопутствующей патологии, которым применялись различные схемы ТЛТ по поводу ОКСпСТ, представлен в таблице 30. Исходные данные для расчета взяты в таблицах 5 и 6. Статистически подтверждено, что значения средних индексов Kaplan-Feinstein и Charlson у выживших больных в исследуемых группах не отличались. Выявлена достоверно большая выживаемость пациентов, получавших проурокиназу в сравнении со стрептокиназой, при показателях полиморбидности 8 и более баллов по шкале Kaplan-Feinstein и 6 и более баллов по шкале Charlson. При этом риск смерти составил соответственно 2,2 [1,1-4,3] и 2,1 [1,1-4,4], а RRR в обоих случаях – 53%.

Таблица 30

Сравнение выживаемости в группах А, В и С в зависимости от степени полиморбидности по индексам Kaplan-Feinstein и Charlson

индекс (сумма баллов)	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)	pAB	pAC	pBC
индекс Kaplan-Feinstein						
средний балл	9,2±0,3			-		
	8,8±0,5	9,3±0,6	9,5±0,8	>0,05	>0,05	>0,05
6-7 баллов	8 (100)	7 (58,3)	8 (76,3)	0,055	0,228	0,667
8 баллов и более	38 (80,9)	43 (82,7)	29 (63)	1,000	0,067	0,039
10 баллов и более	11 (64,7)	21 (80,8)	13 (56,5)	0,296	0,747	0,119
12 баллов и более	2 (50)	8 (88,9)	10 (71,4)	0,203	0,569	0,611
14 баллов и более	0 (0)	-	3 (50)	-	-	-
индекс Charlson						
средний балл	5,8±0,2			-		
	5,5±0,4	5,9±0,4	6,0±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
4 балла	6 (100)	9 (75)	2 (66,7)	0,515	0,333	1,000
5 баллов и более	40 (81,6)	41 (78,8)	35 (64,8)	0,806	0,076	0,134
6 баллов и более	18 (69,2)	31 (79,5)	22 (56,4)	0,389	0,436	0,033
7 баллов и более	6 (60)	14 (77,8)	7 (46,7)	0,401	0,688	0,083
8 баллов и более	1 (33,3)	4 (80)	7 (57,1)	0,464	0,583	0,576

В заключении данного раздела следует сказать, что нами определена меньшая выживаемость и большее количество нежелательных исходов у пациентов, получавших в составе терапии стрептокиназу в сравнении с проурокиназой при значениях индекса полиморбидности по шкале Charlson 6 баллов и более, а также меньшая выживаемость при значениях индекса полиморбидности по шкале Kaplan-Feinstein 8 баллов и более. Выявлены меньшие значения среднего индекса Kaplan-Feinstein среди больных группы проурокиназы в сравнении с больными группы альтеплазы, у которых наблюдались анализируемые исходы.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В структуре смертности от ССЗ в РФ, также как и во всем мире, на первом месте находится ИБС и ее острые формы: первичный и повторный ИМ [8]. Несмотря на активное внедрение в лечение больных современных методов терапевтической и хирургической реваскуляризации миокарда, расширение арсенала используемых лекарственных средств, летальность остается очень высокой, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Известно, что в настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни растет число больных старших возрастных групп, особенности физиологии которых создают серьезные проблемы в течении ИБС и ИМ [45, 74]. У этих больных заболевания сердца и сосудов протекают тяжелее, чаще принимают осложненную форму и вызывают летальные исходы. Так, ИМ у пациентов старше 60 лет обуславливает до 2/3 всех причин смерти от ССП и до 70% - от всех заболеваний. Причем, в каждом последующем пятилетии жизни смертность от болезней сердца и сосудов на 100 тыс. населения увеличивается в 2-2,5 раза [55, 56]. В связи с этим встает вопрос о поиске способа адекватного лечения этой группы больных.

За последние годы эффективность медикаментозного лечения ИМ значительно выросла благодаря успехам в изучении патогенеза этого заболевания и с началом использования ТЛТ [224]. В настоящее время имеются многочисленные подтверждения высокой эффективности и безопасности ТЛТ у более молодых групп населения, что обуславливает необходимость детального анализа влияния различных схем тромболизиса на течение ИМ у больных пожилого и старческого возраста [76]. Известно, что при старении организм человека претерпевает ряд изменений, которые накладывают свой отпечаток и на течение заболевания, и на результаты проводимой терапии. В связи с этим очевидно, что реакция на идентичное лечебное воздействие будет отличаться у пожилых и более молодых пациентов [55].

Во многие рандомизированные многоцентровые исследования по изучению системного фармакологического тромболизиса не включались больные старше 60-65 лет, и особенно старше 75 лет. Анализ имеющегося же клинического материала выявил неоднозначность взглядов ведущих ученых на использование ТЛТ среди

разных групп пациентов, в частности, в пожилом и старческом возрасте [76, 224, 200]. Многие считают, что подобный метод является достаточно агрессивным и не всегда ожидаемая польза превосходит урон, наносимый осложнениями ТЛТ [142, 174, 175].

Исходя из вышеизложенного, целью нашей работы явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности различных тромболитических препаратов при ОКСпСТ у больных пожилого и старческого возраста в условиях полиморбидности с возможностью оптимизации их применения.

Нами были поставлены следующие задачи:

1. Сравнительная оценка частоты развития исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, ИИ) и выживаемости в течение 28 суток у больных пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ при использовании у них в составе системной ТЛТ альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы.

2. Анализ различий в краткосрочном прогнозе пациентов, получавших исследованные тромболитики, с определением факторов, влияющих на изменение частоты развития нежелательных исходов и выживаемость.

3. Сравнение частоты возникновения осложнений ТЛТ или ИМ при назначении различных тромболитических препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ на протяжении 28 суток.

4. Сравнительный анализ частоты развития отдельных критериев эффективности ТЛТ (снижение сегмента ST ЭКГ, признаки восстановления кровотока в ИСКА по данным КАГ, реперфузионные аритмии) у больных 60 лет и старше с ОКСпСТ на фоне применения у них разных тромболитических препаратов.

5. Сравнительная оценка возможного влияния степени полиморбидности на эффективность и безопасность использования альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы в указанных группах пациентов.

Результаты данной работы основаны на ретроспективном анализе 176 медицинских карт стационарных больных, полученных методом случайной выборки за период 4 года (с 2012 г. по 2015 г. включительно). Критериями отбора были возраст 60 лет и старше, документированный диагноз ОКСпСТ, согласно Национальным рекомендациям (2007 г. и 2013 г.), и проведение ТЛТ препаратами

альтеплазы, проурокиназы или стрептокиназы в течение 12 ч от момента развития симптоматики. Критерием исключения явилось повторное поступление больных, ранее уже зарегистрированных в базе данных. Период наблюдения, исходя из поставленных задач, составил 28 суток.

Все пациенты были разделены на 3 группы по критерию примененного тромболитика: группа А – 55 человек, получавших альтеплазу; группа В – 64 человека, получавших проурокиназу; и группа С – 57 человек, получавших стрептокиназу.

Распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемых когортах не имело значимых для полученных в дальнейшем результатов различий. Средний возраст пациенток женщин превышал аналогичный у мужчин (в группах В и С с $p < 0,05$), что, по-видимому, связано с большей продолжительностью жизни женщин и исходными различиями в патофизиологии развития ИМ [234]. Сравнение частоты конечных и промежуточных точек в пределах одноименных групп по гендерному признаку не проводилось.

Кроме пола и возраста для рандомизации групп использовалось выделение ряда параметров клинико-anamnestического и лабораторно-инструментального характера, которые потенциально могли неблагоприятно влиять на течение и результат ТЛТ при ОКСпST. Исследуемые группы были полностью сопоставимы по частоте анализируемых признаков. Также не было выявлено различий в группах и по количеству пациентов с разными рисками ближайшей (госпитальной) летальности при ОКС по шкалам TIMI и GRACE.

Сравниваемые группы имели статистически не отличающиеся средние значения индексов полиморбидности Charlson и Kaplan-Feinstein, но отличались по доле пациентов с разной степенью сочетания нозологий и патологических состояний по данным шкалам. На наш взгляд, это не повлияло на полученные результаты, так как сравнительный анализ частоты конечных точек в исследуемых группах проводился у пациентов с разной степенью коморбидности отдельно.

Для проведения оценки эффективности и безопасности ТЛТ мы использовали основную комбинированную конечную точку: смерть + нефатальный рецидив ИМ + ИИ. Отдельно анализировалась абсолютная и кумулятивная выживаемость

пациентов с ОКСпСТ после применения различных схем системного медикаментозного тромболизиса.

Анализ выбранных критериев показал различные результаты к 28 дню от начала заболевания в группах альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы. Кумулятивная частота нежелательных событий среди пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ составила 22,7%, а кумулятивная выживаемость – 83,9% при использовании альтеплазы, 30% и 78,1% соответственно – при использовании проурокиназы, и 43% и 64,9% соответственно – при использовании стрептокиназы. Достоверность различий составила между группами А и С $p < 0,05$, между группами А и В, В и С $p > 0,05$. При этом риск комбинированного исхода в группе С в сравнении с группой А увеличивался в 1,9 [1,1-3,3] раз, а отдельно риск смерти – в 2,2 [1,1-4,3] раза, при показателях RRR 46% и 53,3% соответственно.

Полученные данные в целом повторяют тенденцию результатов исследования GUSTO-I (41021 человек), где выявлялась меньшая 30-дневная летальность при использовании альтеплазы в сравнении со стрептокиназой, но без учета возрастных категорий. Отсутствие достоверных различий между количеством исходов в группах проурокиназы и альтеплазы во многом перекликаются с результатами анализа частоты реперфузии и реокклюзии при применении этих тромболитиков в исследовании SESAM (473 человека), где, однако, был обнаружен более высокий риск смерти в группе проурокиназы по сравнению с альтеплазой (4,7% и 3,8% соответственно). Сравнение частоты исходов и выживаемости в течение 28 суток после введения проурокиназы и стрептокиназы во многом совпадает с результатами исследования COMPASS (3089 человек), в котором, в отличие от настоящей работы, было продемонстрировано достоверное снижение месячной летальности при использовании проурокиназы при ИМ в сравнении со стрептокиназой, вероятно, в связи с большим количеством наблюдений [51].

Для детализации выявленных результатов был проведен гендерный анализ. С достоверностью более 95% определялась лучшая кумулятивная выживаемость у мужчин с ОКСпСТ в группе альтеплазы (96,3%) по сравнению со стрептокиназой (70,4%, RR смерти 8,0 [1,1-59,7], RRR 87,5%) и меньшее количество смертей, рецидивов ИМ и ИИ (7,2%) – по сравнению с проурокиназой (24,2%, RR 3,5 [0,8-

15,0]) и стрептокиназой (35,7%, RR 5,0 [1,2-20,7], RRR 80%). Анализ данных показателей у пациенток женского пола в исследуемых группах различий не выявил. Это может быть обусловлено более высокими цифрами летальности у женщин с ОКС в сравнении с мужчинами, независимыми от выбранной тактики лечения [234], что, по-видимому, снижает вклад конкретного тромболитического препарата в прогноз пациенток. Вероятной причиной данного феномена могут являться гендерные различия в физиологии и патофизиологии прогрессии атеросклероза и развития ИМ, более медленной у женщин, а также то, что в сравниваемых группах средний возраст лиц женского пола превышал аналогичный показатель у мужчин, что отмечалось и во многих предыдущих исследованиях [227, 234]. Кроме того, более низкая масса тела (ИМТ), свойственная женщинам, по мнению ряда исследователей, является независимым предиктором таких неблагоприятных исходов ТЛТ и ИМ, как острой аневризмы с разрывом миокарда и ГИ [117, 118, 120, 227].

Возрастной анализ кумулятивной частоты исходов и выживаемости пациентов с ОКСпST показал увеличение риска смерти, нефатального рецидива ИМ и ИИ при назначении стрептокиназы в когорте больных 75 лет и старше в сравнении с 60-75-летними в 2,2 раза [1,1-4,4], что перекликается с результатами метаанализа ФТТ, продемонстрировавшими снижение эффективности ТЛТ с возрастом [166].

При оценке полученных результатов отмечалось, что наличие у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпST одного из таких клинико-инструментальных признаков, как избыточная масса тела, передняя локализация ИМ, повторный ИМ, нарушения ритма и проводимости сердца, на фоне введения стрептокиназы сопровождалось достоверным ростом количества нежелательных исходов (RR менялся от 2,2 до 3,0, а RRR – от 53,4% до 66,3%) и/или снижением выживаемости (при переднем ИМ – RR смерти между группами С и А составил 3,3 [1,2-8,7], а RRR – 69,2%) в сравнении с проурокиназой или альтеплазой (см. рисунок 6, таблицы 12, 17). Значение этих факторов в уменьшении эффективности и безопасности ТЛТ и увеличении стационарной летальности у больных ИМ пожилого и старческого возраста признается многими российскими и американскими исследователями [166].

Наличие артериальной гипертензии у пациентов с ОКСпST в нашей работе продемонстрировало рост комбинированного риска наступления смерти, рецидива ИМ и ИИ при использовании альтеплазы (34,5%) в сравнении с проурокиназой (9,7%, $p_{AB} < 0,05$), что, однако, не сопровождалось достоверным снижением 28-суточной кумулятивной выживаемости пациентов (79,3% против 93,5%, $p > 0,05$). RR исхода составил 3,6 [1,1-11,3], а RRR – 71,9%. Эти данные напоминают результаты сравнения альтеплазы с другим тромболитиком – стрептокиназой (GUSTO-I), где в группе альтеплазы, в частности, отмечалось больше инвалидизирующих инсультов [220]. При этом комбинированная конечная точка (смерть+инсульт) в группе альтеплазы все-таки осталась ниже. Данные результаты позволили группе российских ученых во главе с Марковым В.А. в 2011 г. рекомендовать альтеплазу, в отличие от других тромболитиков, для предпочтительного применения у больных моложе 75 лет и при АД ниже 140 мм рт. ст., так как в этих случаях ниже риск развития инсульта [51].

С целью уточнения роли примененных препаратов для фармакологической реваскуляризации миокарда у различных клинических категорий больных ОКСпST пожилого и старческого возраста был проведен анализ абсолютного и кумулятивного числа исходов и выживаемости с учетом отношения пациентов к определенной группе риска летальности по шкалам TIMI или GRACE.

Среди пациентов с 6-7 баллами по шкале TIMI количество исходов было больше при использовании стрептокиназы (66,7%) в сравнении с альтеплазой (33,3%) и проурокиназой (33,3%) при достоверности различий $p_{AC} = p_{BC} = 0,038$. При этом RR в обоих случаях составил 2,0 [1,1-3,8], а RRR – 50%. Достоверность различий у данной группы больных прослеживалась и в анализе выживаемости: в группе С (47,6%) она была меньше, чем в группах А и В (по 79,2%), $p_{AC} = p_{BC} = 0,035$. При этом RR и RRR смерти в обоих случаях – 2,5 [1,1-6,1] и 60,1% соответственно. Эти данные объяснялись ростом в 2 раза [1,1-3,7] в течение 28 дней числа комбинированных исходов в когорте пациентов с высоким (6-7 баллов) риском 2-недельной летальности по сравнению с когортой со средним (5 баллов) риском при введении стрептокиназы, чего не наблюдалось в группах, получавших другие тромболитики.

При оценке шкалы GRACE частота смертей, нефатальных реинфарктов миокарда и ИИ среди пациентов высокого риска госпитальной летальности в группе С (58,5%) была выше, чем в группе А (29,7%, $pAC=0,013$). RR составил 2,0 [1,1-3,5], а RRR – 49,2%. Выживаемость в указанных группах также отличалась: в группе А – 68,4%, в группе С – 53,7% ($pAC=0,032$), при RR смерти 2,2 [1,1-4,3] и RRR – 53,4%.

Использование стрептокиназы и проурокиназы, в отличие от альтеплазы, достоверно ухудшало краткосрочный прогноз при увеличении риска госпитальной летальности пациентов (от среднего до высокого) по шкале GRACE: по частоте исходов – в 4,8-9,4 раза, по выживаемости – в 7,3-7,4 раза (см. таблицы 14 и 20).

Объяснением различного госпитального прогноза пациентов с ОКСпST, имеющих высокую степень риска летальности по шкалам TIMI или GRACE, на фоне введения разных системных тромболитиков может служить предположение о возрастании роли фармакодинамических и фармакокинетических свойств используемого препарата, меняющихся в пожилом и старческом возрасте, при увеличении числа факторов неблагоприятного течения ОКС (снижении эффективной работы ССС, показателей центральной гемодинамики и сердечного выброса – и нарушении механизмов транспорта и распределения веществ в организме; наличии распространенного атеросклероза – и его влиянии на проницаемость сосудистой стенки для лекарственной субстанции; гиперкреатининемии – и изменении скорости экскреции пептидных соединений и их метаболитов).

Если учесть, что предикторами неэффективного или осложненного течения ТЛТ при ИМ ряд исследователей считают и различные сопутствующие ИБС заболевания и состояния (СД, ХБП, ЦВБ, ХНЗЛ, анемию) [6, 20, 42], то наше предположение о возрастании значения выбора конкретного тромболитического препарата для лечения больного 60 лет и старше в условиях полиморбидности, отражающейся на процессах лекарственного метаболизма, взаимодействия и, как результат, на фармакодинамическом эффекте и прогнозе, в сравнении с моно- или олигоморбидным пациентом среднего возраста, вполне справедливо. В данном случае следует ожидать различные результаты эффективности и безопасности введения альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы у пациентов с ОКСпST в

пожилом или старческом возрасте, причем возможные различия могут быть тем более выражены, чем выше показатели индексов полиморбидности у сравниваемых больных.

Для подтверждения этой гипотезы нами был выполнен сравнительный анализ частоты комбинированных исходов (смерть, рецидив ИМ, ИИ) и выживаемости у пациентов с ОКСпСТ после проведения различных схем системного медикаментозного тромболизиса в зависимости от степени коморбидности по индексам Kaplan-Feinstein и Charlson. Выявлена достоверно меньшая выживаемость (56,4%) и большее количество нежелательных исходов (51,3%) в течение 28 суток у пациентов, получавших в составе терапии стрептокиназу в сравнении с проурокиназой (79,5% и 28,2% соответственно, RR смерти 2,1 [1,1-4,4], а RRR – 53%) при значениях индекса полиморбидности по шкале Charlson 6 баллов и более, а также меньшая выживаемость (63% против 82,7%, риск смерти 2,2 [1,1-4,3], RRR – 53%) при значениях индекса по шкале Kaplan-Feinstein 8 баллов и более. Средние показатели степени полиморбидности в обеих группах по указанным шкалам у пациентов с произошедшими исходами были статистически сопоставимы. Также было отмечено, что средний балл по индексу Kaplan-Feinstein в когортах пациентов с комбинированным исходом группы В был ниже ($8,9 \pm 1,0$), чем в группе А ($11,5 \pm 2,2$, $p_{AB} < 0,05$).

В качестве дополнительных конечных точек оценки эффективности и безопасности ТЛТ нами были выбраны: кровотечения всех локализаций средней степени тяжести и тяжелые по шкалам GUSTO и/или TIMI, острая аневризма миокарда с разрывом миокарда или без него и суммарное количество осложнений. Было выявлено, что использование альтеплазы для проведения ТЛТ у пациенток женского пола 60 лет и старше по поводу ОКСпСТ сопровождалось более частым развитием острой аневризмы с/без разрывом миокарда (28,6%) и, как следствие, большим общим количеством осложнений (46,5%) при сравнении с проурокиназой (6,1% и 12,1% соответственно, $p_{AB} < 0,05$). Однако, этот факт не повлиял на частоту регистрации отдельных осложнений или их суммарного числа среди больных, получавших различные тромболитики, без учета их половой принадлежности (см. таблицу 21). Также отмечено увеличение частоты осложнений в целом в 3,3 раза

[1,3-8,2] с возрастом у пациентов (75 лет и старше и 60-75 лет), в терапии которых использовалась альтеплаза, в отличие от других препаратов. Это может быть объяснено предположительно отличительными особенностями действия и свойствами непосредственно альтеплазы у женщин и в старческом возрасте. Количество кровотечений в группах А, В и С, как в целом, так и при гендерном и возрастном анализе, было сопоставимо (см. таблицы 21-23).

Дополнительно нами был выполнен анализ частоты развития «промежуточных» точек (критериев эффективности) ТЛТ: 1) наличия открытой ИСКА по данным КАГ, 2) снижения сегмента ST на ЭКГ на 50% и более в течение 180 мин после введения тромболитика; 3) наличия реперфузионных нарушений ритма и проводимости (ФЖ, ЖТ, ЖЭС и АВ-блокад), их одновременного сочетания у больного, а также их суммарного количества. При проведении сравнения различия были установлены лишь по признаку одновременного сочетания разных видов реперфузионных аритмий у одного больного между группами пациентов, получавших в терапии альтеплазу (10,6%) и проурокиназу (1,6%, $p_{AB}=0,048$). Однако, эти различия не нашли подтверждения при гендерном или возрастном анализе исследуемых групп. Других достоверных отличий между группами А, В и С, даже с учетом пола или возрастной категории больных, не определялось. Обратил на себя внимание факт относительно небольшой доли проведения КАГ у больных с ОКСПST 60 лет и старше: 28 человек (50,9%), 25 человек (39,1%) и 19 человек (33,3%) в группах А, В и С соответственно, что, в связи с низкой доступностью ангиорентгенологической помощи в течение первых часов стационарного лечения пациентов указанного возраста в регионе подчеркивает актуальность нашей работы.

Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что у больных пожилого и старческого возраста с ОКСПST определяется худший 28-суточный прогноз (большая частота развития исходов: смерть, нефатальный рецидив ИМ, ИИ, – и меньшая выживаемость) при использовании в их лечении стрептокиназы в сравнении с альтеплазой. При наличии определенных признаков (мужской пол, избыточная масса тела, передний ИМ, повторный ИМ, нарушения ритма и проводимости сердца) эти различия в той или иной степени фиксируются у пациентов при введении стрептокиназы в сравнении уже не только с альтеплазой, но

и с проурокиназой. А при наличии у пациентов артериальной гипертензии увеличивается риск развития исходов и при использовании альтеплазы в сопоставлении с проурокиназой. Выявлен худший 28-суточный прогноз у пациентов 60 лет и старше с высоким риском летальности по шкале TIMI или GRACE после применения у них в составе ТЛТ стрептокиназы в сравнении с проурокиназой и/или альтеплазой. Использование стрептокиназы и проурокиназы ухудшает краткосрочный прогноз при увеличении риска госпитальной смертности пациентов (от среднего до высокого) по шкалам TIMI и/или GRACE. У больных пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ, которым вводилась стрептокиназа в сравнении с проурокиназой, выявлено большее количество нежелательных исходов и/или меньшая выживаемость при значениях индекса полиморбидности по Charlson 6 баллов и более или по Kaplan-Feinstein 8 баллов и более. Введение альтеплазы в сравнении с проурокиназой у пациенток пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ увеличивает частоту развития острой аневризмы миокарда и одновременного сочетания разных видов реперфузионного нарушения ритма и проводимости сердца.

ВЫВОДЫ

1. Анализ частоты развития исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, ИИ) и выживаемости в течение 28 суток установил у больных пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ достоверно лучшие показатели эффективности и безопасности при использовании в их лечении альтеплазы в сравнении со стрептокиназой и не выявил достоверных отличий при сравнении альтеплазы и стрептокиназы с проурокиназой.

2а. Наличие у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ одного или сочетания следующих признаков: мужской пол, избыточная масса тела, передняя локализация ИМ, повторный ИМ, нарушения ритма и проводимости сердца, а также высоких рисков летальности по шкалам TIMI или GRACE – при введении стрептокиназы сопровождается ростом вероятности нежелательных событий (смерть, рецидив ИМ и ИИ) и/или снижением выживаемости на протяжении 28 суток в сравнении с проурокиназой или альтеплазой.

2б. При наличии у пациентов артериальной гипертензии краткосрочный прогноз при использовании альтеплазы хуже (выше частота развития нежелательных исходов), чем при использовании проурокиназы.

2в. Применение стрептокиназы и проурокиназы, в отличие от альтеплазы, ухудшает краткосрочный прогноз при увеличении риска госпитальной летальности пациентов (от среднего до высокого) по шкалам TIMI и/или GRACE.

3. Использование альтеплазы, в сравнении с проурокиназой, с целью системного тромболизиса у пациенток 60 лет и старше с ОКСпСТ сопровождается увеличением частоты развития острой аневризмы миокарда, что, однако, не влияет на частоту ее выявления у больных без учета пола.

4. Анализ дополнительных критериев эффективности ТЛТ у лиц 60 лет и старше при ОКСпСТ на фоне применения альтеплазы в сравнении с проурокиназой дает достоверно бóльшую частоту одновременного сочетания разных видов реперфузионного нарушения ритма и проводимости сердца.

5. Выявлено достоверно большее количество нежелательных исходов и/или меньшая выживаемость при значениях индекса полиморбидности по Charlson 6 баллов и более или по Kaplan-Feinstein 8 баллов и более у больных пожилого и

старческого возраста с ОКСПСТ, которым вводилась стрептокиназа, в сравнении с проурокиназой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе препарата для проведения медикаментозного тромболиза (альтеплаза, проурокиназа или стрептокиназа) у больных пожилого и старческого возраста с ОКСпST предпочтительны в сравнении со стрептокиназой: у пациентов мужского пола, при передней локализации ИМ, нарушении ритма и проводимости сердца – альтеплаза; при избыточной массе тела, повторном ИМ – альтеплаза или проурокиназа. При выборе между альтеплазой и проурокиназой предпочтительны: у пациентов мужского пола – альтеплаза, у женщин при артериальной гипертензии – проурокиназа.

2. Выбор препарата для ТЛТ у пациентов с ОКСпST в возрасте 60 лет и старше целесообразно проводить с учетом краткосрочного риска смерти по шкалам ТИМІ (при риске 6-7 баллов проурокиназа или альтеплаза предпочтительнее, чем стрептокиназа) или GRACE (при высоком риске проурокиназа предпочтительнее, чем стрептокиназа).

3. Для выбора тромболитического препарата в лечении ОКСпST в пожилом и старческом возрасте имеет значение степень полиморбидности пациента. При величине индексов полиморбидности по Charlson 6 баллов и более и/или по Kaplan-Feinstein 8 баллов и более использование проурокиназы предпочтительнее, чем стрептокиназы.

Перспективным для дальнейшей разработки темы, на наш взгляд, является проведение сравнительного анализа прогностического влияния фармакоинвазивной стратегии с использованием различных тромболитических препаратов, оценки эффективности и безопасности других (в том числе, внутрикоронарных) схем введения и дозирования используемых фибринолитиков, а также применения новых вариантов сопутствующей ТЛТ антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпST.

Благодарность

Автор выражает огромную благодарность своему научному руководителю, заведующему кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава

России, д.м.н., профессору Сергею Степановичу Якушину за неоценимую помощь и поддержку, оказанную им на всех этапах данной работы. Также большое спасибо коллективам отделений неотложной кардиологии ГБУ РО ОКБ под руководством к.м.н. Сергея Брониславовича Аксентьева и к.м.н. Анастасии Александровны Филимоновой, без содействия которых подготовка и проведение данного исследования не представлялись возможными. Отдельную благодарность хочется выразить врачу-кардиологу ГБУ РО ОКБ Лилии Васильевне Денискиной за ее участие в наборе материала для исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации [Текст] / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. - 2008. - № 1. - С. 5-13.
2. Авдеева, Т.А. Железодефицитная анемия в пожилом и старческом возрасте [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.52 / Авдеева Татьяна Александровна. - М., 2004. - 24 с.
3. Акчурин, Р.С. Показания к операции коронарного шунтирования у больных с различным течением ИБС [Текст] / Р.С. Акчурин, А.А. Ширяев, Д.М. Галяутдинов // Российский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10, № 19. - С. 25-28.
4. Арутюнов, Г.П. Анемия у больных с ХСН [Текст] / Г.П. Арутюнов // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2003. - Т. 4, № 5. - С. 224-228.
5. Арутюнян, Е.Г. Сравнение эффективности тромболитической терапии стрептокиназой и альтеплазой, влияние на ближайший прогноз заболевания [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Арутюнян Елена Георгиевна. - СПб., 2009. - 106 с.
6. Белавина, Н.И. Клинико-инструментальные предикторы угрожающего разрыва сердца у больных острым инфарктом миокарда [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Белавина Наталья Ивановна. - М., 2009. - 24 с.
7. Беленков, Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца [Текст] / Ю.Н. Беленков // Кардиология. - 1996. - № 1. - С. 4-12.
8. Беленков, Ю.Н. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности [Текст] / Ю.Н. Беленков, Ф.Г. Агеев, В.Ю. Мареев // Журн. Сердечная недостаточность. - 2002. - Т. 3, № 2. - С. 57-58.
9. Беялов, Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности [Текст]: монография / Ф.И. Беялов. - 8-е изд., перераб. и доп. - Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. - 286 с.
10. Валеева, Р.М. Особенности клиники, диагностики и терапии инфаркта миокарда у лиц старшей возрастной группы [Текст] / Р.М. Валеева, Л.А. Лещинский // Клиническая геронтология. - 2001. - № 5-6. - С. 53-56.
11. Верткин, А.Л. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать [Текст] / А.Л. Верткин // Врач скорой помощи. - 2011.

- № 4. - С. 15.

12. Верткин, А.Л. Коморбидность (часть 1) [Текст] / А.Л. Верткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников // Мед. газета. - 2013. - № 13. - С. 8-9.

13. Верткин, А.Л. Коморбидность (часть 2) [Текст] / А.Л. Верткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников // Мед. газета. - 2013. - № 14. - С. 8.

14. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин [Текст] / С.А. Бойцов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2010. - Т. 6, № 5. - С. 639-644.

15. Гарганеева, А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири [Текст] / А.А. Гарганеева, С.А. Округин // Сибирский медицинский журнал. - 2010. - № 25 (2). - С. 44-48.

16. Дворецкий, Л.И. Клинические рекомендации по лечению больных железодефицитной анемией [Текст] / Л.И. Дворецкий // Российский медицинский журнал. - 2004. - Т. 12, № 14. - С. 893-897.

17. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [Текст]: российские рекомендации. IV пересмотр / Экспертная группа по подготовке текста рекомендаций: председатель - член-корр. РАМН, проф. В.В. Кухарчук (Москва). - М.: Всероссийское научное общество кардиологов, 2009. - 79 с.

18. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [Текст]: клинические рекомендации / Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: председатель - проф. М.Я. Руда (Москва). - М.: Министерство здравоохранения РФ, 2013. - 162 с.

19. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [Текст]: российские рекомендации / Рабочая группа по разработке рекомендаций: председатель - проф. М.Я. Руда (Москва). - М.: Всероссийское научное общество кардиологов, 2007. - 146 с.

20. Догоспитальная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: итоги и перспективы [Текст] / Е.А. Сущук [и др.] // Лекарственный вестник. - 2013. - № 3. - С. 30-40.

21. Дядык, А.И. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых [Текст] / А.И. Дядык; под ред. А.И. Дядыка, А.Э. Багрия. - Киев: ООО «Люди в белом», 2013. - 170 с.
22. Журавлев, Ю.И. Современные проблемы измерения полиморбидности [Текст] / Ю.И. Журавлев, В.Н. Тхорикова // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. - 2013. - № 11 (154), Вып. 22. - С. 214-219.
23. Журавлева, Т.П. Основы гериатрии [Текст]: учебное пособие / Т.П. Журавлева. - М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2007. - 288 с.
24. Зайратьянц, О.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов [Текст] / О.В. Зайратьянц, Л.В.Кактурский. - 2-е изд. - М.: МИА, 2011. - 576 с.
25. Зайратьянц, О.В. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром: дефиниции, классификация и критерии диагностики [Текст] / О.В. Зайратьянц, О.Д. Мишнев, Л.В. Кактурский // Архив патологии. - 2014. - № 6. - С. 3-11.
26. Зильбернагель, С. Наглядная физиология [Текст]: пер. с англ. / С. Зильбернагель, А. Деспопулос. - М.: БИНОМ, 2006. - 408 с.
27. Иванова, А.А. Системный тромболизис на догоспитальном этапе: опыт применения в Якутске [Текст] / А.А. Иванова, А.П. Шадрин // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2008. - № 1. - С. 83-84.
28. Инфаркт миокарда: тромболизис, госпитальная летальность, разрывы миокарда [Текст] / Т.В. Тавровская [и др.] // Вестник аритмологии. - 2008. - № 51. - С. 28-35.
29. Исаков, Л.К. Возможности коррекции коронарной, миокардиальной и цереброваскулярной недостаточности у больных инфарктом миокарда пожилого возраста [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Исаков Леонид Константинович. - Томск, 2009. - 132 с.
30. Искендеров, Б.Г. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных [Текст]: монография / Б.Г. Искендеров. - Пенза, 2014. - 180 с.
31. Ишемическая болезнь сердца. Ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и анемией [Текст] / Т.Ю. Калюта [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 4 (2). - С. 46-51.

32. Ишемическая болезнь сердца [Текст] / О.П. Шевченко [и др.]. - М.: Реафарм, 2005. - 416 с.
33. Козлов, С.В. Методы реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST [Текст] / С.В. Козлов // Уральский медицинский журнал. - 2006. - № 7. - С. 44-47.
34. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) [Текст] / Г.Т. Арьева [и др.] // Успехи геронтологии. - 2011. - № 4. - С. 612-619.
35. Константинова, Е.В. Тромболитическая терапия у больных острым инфарктом миокарда [Текст] / Е.В. Константинова, А.В. Магнитский, Н.А. Шостак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2006. - № 4. - С. 58-62.
36. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек [Текст] / Н.А. Мухин [и др.] // Терапевтический архив. - 2004. - № 6. - С. 39-46.
37. Каретникова, В.Н. Роль маркеров воспаления в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушениями углеводного обмена [Текст] / В.Н. Каретникова, О.В. Груздева, О.Л. Барбараш // Кардиология. - 2012. - № 2. - С. 20-26.
38. Карпов, Р.С. Сердце-легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких [Текст] / Р.С. Карпов, В.А. Дудко, С.М. Кляшев. - Томск: SST, 2004. - 606 с.
39. Кобалава, Ж.Д. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска [Текст] / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, В.С. Моисеев // Кардиология. - 2007. - № 12. - С. 74-80.
40. Коркушко, О.В. Клиническая кардиология в гериатрии [Текст] / О.В. Коркушко. - М.: Медицина, 1980. - 288 с.
41. Кочергина, А.М. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Проблемы и пути решения [Текст] / А.М. Кочергина // Атеросклероз. - 2013. - № 9 (3-4). - С. 65-72.
42. Крыжановский, В.А. Тромболизис при инфаркте миокарда [Текст] / В.А. Крыжановский // Кардиология. - 2001. - № 6. - С. 67-79.

43. Кузьмин, В.П. Гомеостаз при остром нарушении коронарного кровообращения (1970-2000 гг.) и пути улучшения диагностики на догоспитальном этапе [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Кузьмин Владимир Петрович. - Самара, 2003. - 23 с.
44. Лазебник, Л.Б. Количественная и качественная оценка полиморбидности в гериатрической практике [Текст] / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 9. - С. 3-8.
45. Лазебник, Л.Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого возраста [Текст] / Л.Б. Лазебник, С.Л. Постникова // Российский медицинский журнал. - 1998. - Т. 6, № 21. - С. 18.
46. Лебедева, А.Ю. Клинические, биохимические и инструментальные аспекты прогнозирования течения инфаркта миокарда после тромболитической терапии [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Лебедева Анастасия Юрьевна. - М., 2009. - 53 с.
47. Лекции по общей патологической анатомии [Текст]: учебное пособие / под ред. академика РАН и РАМН, профессора М.А. Пальцева. - М., 2003. - 254 с.
48. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС): анализ анамнестических факторов, определяющих смерть в стационаре [Текст] / С.Ю. Марцевич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 11 (1). - С. 45-48.
49. Люсов, В.А. Инфаркт миокарда [Текст]: руководство по кардиологии / В.А. Люсов, Н.А. Волов, И.Г. Гордеев; под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 672 с.
50. Максимов, И.В. Диагностика, профилактика и лечение реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Максимов Иван Вадимович. - Томск, 2000. - 448 с.
51. Марков, В.А. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда [Текст] / В.А. Марков, Е.В. Вышлов. - Томск: STT, 2011. - 148 с.
52. Назаров, А.М. Сравнительный анализ эффективности фибринолитических препаратов при инфаркте миокарда [Текст] / А.М. Назаров // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4. - С. 346-353.

53. Никулина, Н.Н. Анализ смертности от острых форм ИБС в г. Рязани [Текст] / Н.Н. Никулина, С.С. Якушин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - Т. 8, № 6 (S1). - С. 254.
54. Никулина, Н.Н. Регистрация заболеваемости и смертности от острых форм ИБС в России: выявленные проблемы и пути их решения [Текст] / Н.Н. Никулина, С.С. Якушин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - Т. 8, № 6 (S1). - С. 253-254.
55. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России [Текст] / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. - 2007. - Т. 47, № 1. - С. 4-7.
56. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России [Текст] / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2002. - Т. 1, №3. - С. 4-8.
57. Организационные подходы к оказанию помощи пациентам с острым коронарным синдромом в Кемерово [Текст] / Л.С. Барбараш [и др.] // Доктор.Ру. - 2013. - № 6. - С. 24-29.
58. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии [Текст] / В.Н. Орлов. - М.: Медицина, 1983. - 528 с.
59. Острые формы ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте: анализ заболеваемости, летальности и диагностики по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) [Текст] / С.А. Бойцов [и др.] // Клиническая геронтология. - 2011. - Т. 17, № 1-2. - С. 73-78.
60. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия [Текст] / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищевой. - СПб., 2003. - С. 4-38.
61. Прекодиционирование как защита от ишемического повреждения миокарда [Текст] / М.П. Шурыгин [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - №2, часть 2. - С. 206-210.

62. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней [Текст] / И.М. Митрофанов [и др.] // Клиническая медицина. - 2013. - № 6. - С. 26-29.
63. Резцов, Р.Ю. Эффективность и безопасность тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда старческого возраста [Текст] / Р.Ю. Резцов, Е.Ю. Васильева, А.В. Шпектор // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т. 5, № 6 (Прил.). - С. 311.
64. Рекомендации по диагностике и лечению острых коронарных синдромов на догоспитальном этапе медицинской помощи [Текст] /Л.А. Остроумова [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2006. - № 7. - С. 54-58.
65. Репин, А.Н. Системная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда у больных пожилого и старческого возраста [Текст] / А.Н. Репин, А.Г. Сыркина, В.А. Марков // Клиническая медицина. - 2006. - № 3. - С. 39-43.
66. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [Текст] / О.Л. Барбараш [и др.] // Кардиология. - 2013. - № 9. - С. 26-32.
67. Роль эхокардиографии в обследовании больных с ишемическим инсультом [Текст] / А.В. Фоякин [и др.] // Мед. помощь. - 2000. - № 1. - С. 34-37.
68. Семенцов, Д.П. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда [Текст] / Д.П. Семенцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - № 5. - С. 73-78.
69. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете [Текст] / А.С. Аметов [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2013. - № 2. - С. 17-26.
70. Симоненко, В.Б. Основы кардионеврологии [Текст]: руководство для врачей / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2001. - 240 с.
71. Славин, М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях [Текст] / М.Б. Славин. - М.: Медицина, 1989. - 82 с.
72. Содномова, Л.Б. Проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома в пожилом и старческом возрасте [Электронный ресурс] / Л.Б. Содномова, И.С. Бутуханова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 3. -

Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24455> (дата обращения: 12.09.2016).

73. Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы в лечении больных острым инфарктом миокарда [Текст] / В.А. Шульман [и др.] // Кардиология. - 2004. - № 5. - С. 40-42.
74. Старение: профессиональный врачебный подход [Текст] / Л.Б. Лазебник [и др.]. - М.: Эксмо, 2014. - 320 с.
75. Староверов, И.И. Пууролаза – отечественный тромболитический препарат третьего поколения. Использование при остром инфаркте миокарда [Текст] / И.И. Староверов, К.Л. Коткин // Российский медицинский журнал. - 2004. - № 12 (9). - С. 3-7.
76. Сыркина, А.Г. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Сыркина Анна Геннадьевна. - Томск, 2002. - 35 с.
77. Терещенко, С.Н. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет [Текст] / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, А.В. Голубев // Consilium Medicum. - 2005. - Т. 7, № 5. - С. 15.
78. Терещенко, С.Н. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: ближайший и отдаленный прогноз [Текст] / С.Н. Терещенко, Е.П. Павликова // Сердечная недостаточность. - Медицинское издание фармацевтической группы Сервье. - 2002. - Инф. вып. № 14. - С. 5-7.
79. Терещенко, С.Н. Основы лечения острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе [Текст] / С.Н. Терещенко, И.Е. Жиров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - № 3. - С. 81-86.
80. Типы клинического течения острого периода инфаркта миокарда и их прогностическое значение [Текст] / А.Л. Сыркин [и др.] // Кардиология. - 1986. - № 9. - С. 9-12 .
81. Тромболизис на догоспитальном этапе: исследование «Регистр пациентов с острым коронарным синдромом в Дальневосточном Федеральном округе (РОКС-

- ВОСТОК): лечение до госпитализации в стационар [Текст] / А.Л. Верткин [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2014. - № 12. - С. 900-906.
82. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе: методика, эффективность, защита миокарда [Текст]: пособие для врачей / И.В. Максимов [и др.]; под ред. акад. РАМН Р.С. Карпова. - Томск, 2001. - 38 с.
83. Труханова, И.Г. Опыт применения проурокиназы рекомбинантной на догоспитальном этапе у больных острым коронарным синдромом [Текст] / И.Г. Труханова // Клиническая фармакология и терапия. - 2010. - № 3. - С. 60-65.
84. Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани (в рамках многоцентрового исследования РЕЗОНАНС) [Текст] / С.А. Бойцов [и др.] // Кардиологический вестник. - 2008. - Т.3, № 2 (15). - С. 31-38.
85. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота и клинико-функциональные особенности [Текст] / О.М. Урясьев // Земский Врач. - 2013. - № 3 (20). - С. 22-28.
86. Фролов, А.Г. Особенности течения инфаркта миокарда у больных ХОБЛ и возможности коррекции постинфарктного ремоделирования [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Фролов Александр Геннадьевич. - Нижний Новгород, 2012. - 124 с.
87. Функция левого желудочка у больных ХНЗЛ [Текст] / Б.Я. Барт [и др.] // Кардиология. - 1987. - № 3. - С. 66-68.
88. Херасков, В.Ю. Пути достижения целевых показателей в организации помощи больным ИМпСТ [Текст] / В.Ю. Херасков // Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / под ред. Л.С. Барбараш, В.И. Ганюкова. - Кемерово, 2012. - С. 33-47.
89. Чазов, Е.И., Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизинном [Текст] / Е.И. Чазов, Г.В. Андреев // Кардиология. - 1962. - № 4. - С. 59-64.
90. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А.Г. Чучалин // Пульмонология. - 2008. - № 2. - С. 5-14.
91. Шеметова, В.Г. Хроническая болезнь почек у больных артериальной гипертензией: частота, факторы риска развития, клинико-прогностическое значение [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Шеметова Валерия Геннадиевна.

- Иркутск, 2012. - 22 с.

92. Шилов, А.М. Лечение неосложненного инфаркта миокарда (общие положения) [Текст] / А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.О. Осия // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2010. - Т. 7, № 5. - С. 36-41.
93. Шойхет, Я.Н. Особенности внутрисердечной и легочной гемодинамики по данным эхокардиографии у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии сочетанной патологии [Текст] / Я.Н. Шойхет, Е.Б. Клестер // Пульмонология. - 2009. - № 3. - С. 55-60.
94. Шостак, Н.А. Применение альтеплазы у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в типичной клинической практике [Текст] / Н.А. Шостак, Е.В. Константинова // Кардиология. - 2005. - № 9. - С. 26-28.
95. Эрлих, А.Д. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом – реальная практика российских стационаров (по результатам регистра РЕКОРД) [Текст] / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Сахарный диабет. - 2012. - № 2. - С. 27-31.
96. Эффективность и безопасность тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда в пожилом возрасте [Текст] / Н.Г. Первова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. - Т. 3, № 4 (Прил. 2). - С. 377.
97. Юсова, Е.И. Активация плазминогена низкомолекулярной стрептокиназой и эффект фибрина [Текст] / Е.И. Юсова // Biotechnologia acta. - 2014. - № 3. - С. 33-41.
98. Явелов, И.С. Современная тромболитическая терапия у больных с признаками остро возникшей окклюзии коронарной артерии [Текст] / И.С. Явелов // Медицинский совет. Вып.: Госпитальная терапия. - 2013. - № 5-6. - С. 28-33.
99. Яковлев, В.М. Основы гериатрической кардиологии [Текст]: руководство для практических врачей / В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт. - М.: Видар-М, 2011. - 420 с.
100. Якушин, С.С. Инфаркт миокарда [Текст] / С.С. Якушин. - Рязань: Голос губернии, 2004. - 204 с.
101. Якушин, С.С. Выживаемость при острых формах ИБС в различных возрастных группах мужчин и женщин [Текст] / С.С. Якушин, Н.Н. Никулина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Т. 9, № 6 (S1). - С. 235-236.
102. Ярыгин, В. Н. Руководство по геронтологии и гериатрии [Текст]: в 4 т. / под ред. В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Т. 2.

Введение в клиническую гериатрию. - 784 с.

103. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction [Text]: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing Committee to revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction) / E.M. Antman [et al.] // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 588-636.

104. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction [Text] / C.L. Grines [et al.] // *New England Journal of Medicine*. - 1993. - Vol. 328. - P. 673-679.

105. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment elevation myocardial infarction [Text]: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association council on clinical cardiology / K.P. Alexander [et al.]; in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 2570-2589.

106. Acute myocardial infarction in patients over 70 years of age [Text] / D. Himbert [et al.] // *Annals of Cardiology and Angiology*. - 1994. - Vol. 43, № 2. - P. 97-100.

107. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial [Text] / H.D. White [et al.] // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 1826 - 1833.

108. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation [Text] / M.E. Charlson [et al.] // *Chronic Diseases*. - 1987. - Vol. 40, № 5. - P. 373-383.

109. A prospective, randomized trial comparing combination half-dose tissue-plasminogen activator and streptokinase with full-dose tissue-plasminogen activator [Text] / C.L. Grines [et al.] // *Circulation*. - 1991. - Vol. 84. - P. 540-549.

110. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The euro heart survey of acute coronary syndromes (Euro Heart Survey ACS) [Text] / B. Hasai [et al.] // *European Heart Journal*. - 2002. - Vol. 15, №1. - P. 1190-2001.

111. Association between adoption of evidence based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction [Text] / T. Jernberg [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. - 2011. - Vol. 305. - P. 1677-1684.

112. Battershill, P.E. Streptokinase. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in acute myocardial infarction in older patients [Text] / P.E. Battershill, P. Benfield, K.L. Goa // *Drugs Aging*. - 1994. - № 4. - P. 63-86.
113. Becker, R.A. Composite view of cardiac rupture in United States National Registry of myocardial infarction [Text] / R. Becker, J. Gore, C. Labrew // *Journal of the American College of Cardiology*. - 1996. - Vol. 27. - P. 1321-1326.
114. Berger, A.K. Thrombolysis in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction [Text] / A.K. Berger // *American Journal of the Geriatric Cardiology*. - 2003. - Vol. 12, №4. - P. 251-256.
115. Berman, N.D. Prinzmetal's angina with coronary artery spasm. Angiographic, pharmacologic, metabolic and radionuclide perfusion studies [Text] / N.D. Berman, P.R. McLaughlin, V.F. Huckell // *American Journal of Medicine*. - 1976. - Vol. 60. - P. 727.
116. Bhatt, D.L. Timely PCI for STEMI – still the treatment of choice [Text] / D.L. Bhatt // *New England Journal of Medicine*. - 2013. - Vol. 368. - P. 952-955.
117. Braunwald, E. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? [Text] / E. Braunwald, R.A. Kloner // *Journal of Clinical Investigation*. - 1985. - Vol. 76. - P. 1713-1719.
118. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine [Text] / edited by D.P. Zipes. - 10-th ed. - Philadelphia, USA, 2014. - 2136 p.
119. Brody, T. Clinical trials: study design, endpoints and biomarkers, drug safety, and FDA and ICH Guidelines [Text] / T. Brody. - Oxford: Elsevier Limited, 2016. - 896 p.
120. Cardiac rupture complicating acute myocardial infarction in the direct percutaneous coronary intervention reperfusion era [Text] / H.K. Yip [et al.] // *Chest*. - 2003. - Vol. 124. - P. 565-571.
121. Cardiac rupture risk estimation in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention [Text] / E. Markowicz-Pawlus [et al.] // *Cardiology Journal*. - 2007. - Vol. 14, № 6. - P. 538-543.
122. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors [Text] / M.G. Shlipak [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. 2005. - Vol. 293. - P. 1737-1745.
123. Chapidze, G. Thrombolytic therapy among elderly patients with acute myocardial

- infarction [Text] / G. Chapidze, L. Rigvava, S. Kapanadze // Georgian medical news. - 2003. - Vol. 12, №105. - P. 47-49.
124. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and nonvascular mortality: prospective population based cohort study [Text] / E. Di Angelantonio [et al.] // British Medical Journal . - 2010. - Vol. 341. - P. 49-86.
125. Clinical and angiographic correlates of elevated lipoprotein(a) in elderly population. A risk factor or a poor prognostic sign? [Text] / M. Aksoy [et al.] // XXth Congress of the European Society of Cardiology: Abstracts. - Rome, Italy, 1998. - P. 3778.
126. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2h), intermediate (2-4h) and late (>4h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction [Text] / F. Ziustra [et al.] // European Heart Journal. - 2002. - Vol. 23. - P. 550-557.
127. Clinical characteristics and therapeutic strategy for acute myocardial infarction in the elderly [Text] / K. Fujii [et al.] // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. - 1996. - Vol. 33, №4. - P. 249-254.
128. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States renal data system and the National registry of myocardial infarction [Text] / C.A. Herzog [et al.] // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 1465-1472.
129. Clinical risks of thrombolytic therapy [Text] / R.M. Califf [et al.] // American Journal of Cardiology. - 1992. - Vol. 69. - P. 12A-20A.
130. Clinicopathological characterisation of cardiac free wall rupture in patients with acute myocardial infarction: difference between early and late phase rupture [Text] / Y. Nakatsuchi [et al.] // International Journal of Cardiology. - 1994. - Vol. 47. - P. S33.
131. Collen, D. The fibrinolytic system in man [Text] / D. Collen, H.R. Lijnen // Critical Reviews in Oncology/Hematology . - 1986. - Vol. 4, № 3. - P. 249-301.
132. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor1 resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog [Text] / D. Collen [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 1994. - Vol. 72. - P. 98-104.
133. Comparison of clinical presentation of acute myocardial infarction in patients older

- than 65 years of age to younger patients: the Multicenter chestPain study experience / C.G. Solomon [et al.] // American Journal of Cardiology. - 1989. - Vol. 63. - P. 772-776.
134. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 4 trial [Text] / C.P. Cannon [et al.] // New England Journal of Medicine. - 1994. - Vol. 24. - P. 1602-1610.
135. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction [Text] / W.D. Weaver [et al.] // Journal of the American Medical Association. - 1997. - Vol. 287. - P. 2093-2098.
136. Cundiff, D.K. Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction [Text] / D.K. Cundiff // Drug Review Medscape General Medicine. - 2002. - Vol. 4, №1. - P. 17-23.
137. Davies, C.H. Failed coronary thrombolysis [Text] / C.H. Davies, O.J.M. Ormerod // Lancet. - 1998. - Vol. 351. - P. 1191-1196.
138. Davies, M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes [Text] / M.J. Davies // Heart. - 2000. - Vol. 83. - P. 361-366.
139. Development and validation of prognostic models for myocardial infarction, stroke and cardiovascular death and hospitalised bleeding in stable myocardial infarction survivors [Text] / L. Pasea [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2015. - Vol. 65, № 10. - P. A1382-A1382.
140. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis [Text] / J.J. De Vreede [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 1991. - Vol. 18. - P. 698-706.
141. Durso, S.C. Oxford American Handbook of Geriatric Medicine [Text] / ed.: S.C. Durso. - Oxford: Oxford University Press, 2010. - 828 p.
142. Early cardiac rupture following streptokinase in patients with acute myocardial infarction: retrospective cohort study [Text] / S. Polic [et al.] // Croatian Medical Journal. - 2000. - Vol. 41. - P. 303-306.
143. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the thrombolysis in myocardial ischemia (TIMI IIIa) Trial [Text] // Circulation. - 1993. - №87. - P. 38-52.

144. Early ST-segment recovery, infarct artery blood flow, and long-term outcome after acute myocardial infarction [Text] / J.K. French [et al.] // American Heart Journal. - 2002. - Vol. 143. - P. 265-271.
145. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour [Text] / E. Boersma [et al.] // Lancet. - 1996. - Vol. 348. - P. 771-775.
146. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction [Text] / Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI) // Lancet. - 1986. - №1. - P. 397-402.
147. Effect of diabetes mellitus and insulin use on survival after acute myocardial infarction in the elderly (the Cooperative Cardiovascular Project) [Text] / A.K. Berger [et al.] // American Journal of Cardiology. - 2001. - Vol. 87, № 3. - P. 272-277.
148. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction [Text] / H. Bueno [et al.] // European Heart Journal. - 2005. - Vol. 26. - P. 1705-1711.
149. Engstrom, T. The prognostic importance of third degree AV-block in 6676 patients following acute myocardial infarction [Text] / T. Engstrom, N. Grove Vejlstrup, C. Torp-Pedersen // European Heart Journal. - 2001. - Vol. 22. (Suppl). - P. 550.
150. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segmentelevation [Text] // European Heart Journal . - 2012. - Vol. 33. - P. 2569-2619.
151. European Resuscitation Council Cuidelines [Text] // Resuscitation. - 2005. - Vol. 67 (Suppl. 1). - P. 189.
152. Evaluation of two weight-adjusted single bolus doses of amediplase to patients with acute myocardial infarction: the 2k2 dose finding trial [Text] / B. Carbonnier [et al.] // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. II-538.
153. Expert Consesus Document. Third universal definition of myocardial infarction [Electronic resource] / The Writing Group on behalf of the Joint ESK/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of myocardial infarction: K. Thygesen [et al.] // Journal National Revascularization in Cardiology. - 2012. - URL: http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/documents/Publications/ThirdUniversalDefinitionMI2012.pdf#page=1&zoom=auto,-82,788 (date of access: 14.09.2016).

154. Fibrinolytic therapy trialists' (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients [Text] // *Lancet*. - 1994. - Vol. 343. - P. 311-322.
155. Figueras, J. Medical management of selected patients with left ventricular free wall rupture during acute myocardial infarction [Text] / J. Figueras, J. Cortadellas, A. Evangelista // *Journal of the American College of Cardiology*. - 1997. - Vol. 29. - P. 512-518.
156. Gender and myocardial salvage after reperfusion treatment in acute myocardial infarction [Text] / J. Mehilli [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2005. - Vol. 45, № 6. - P. 828-831.
157. Gillum, R.F. Trends in acute myocardial infarction and coronary heart disease death in the United States [Text] / R.F. Gillum // *Journal of the American College of Cardiology*. - 1993. - Vol. 23. - P. 1273-1277.
158. Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell' infarcto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction [Text] // *Lancet*. - 1986. - № 1. - P. 397-402.
159. Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell' infarcto miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study [Text] // *Lancet*. - 1987. - № 2. - P. 871-874.
160. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association [Text] / V.L. Roger [et al.] // *Circulation*. - 2011. - Vol. 123. - P. e18-e209.
161. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [Electronic resource] // *Circulation*. - 2012. - URL: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046> (date of access : 12.09.2016).
162. Honan, M.B. Cardiac rupture, mortality once the timing of thrombolytic therapy: a meta-analysis [Text] / M.B. Honan, E. Harrel, K.A. Reimer // *Journal of the American College of Cardiology*. - 1990. - Vol. 16. - P. 359-367.
163. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction [Text] / S. Berkovitz [et al.] // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P.

2508-2516.

164. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA [Text] / F.J. Van de Werf [et al.] // *European Heart Journal*. - 2001. - Vol. 22. - P. 2253-2261.

165. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD [Text] / G.C. Donaldson [et al.] // *Chest*. - 2010. - Vol. 137, № 5. - P. 1091-1097.

166. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic therapy trialists (FTT) collaborative group [Text] // *Lancet*. - 1994. - Vol. 343. - P. 311-322.

167. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project [Text] / L.M. Brass [et al.] // *Stroke*. - 2000. - Vol. 31. - P. 1802-1811.

168. Intracranial hemorrhage risk and new thrombolytic therapies in acute myocardial infarction [Text] / W.B. Hillegass [et al.] // *American Journal of Cardiology*. - 1994. - Vol. 73. - P. 444-449.

169. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 [Text] // *Circulation*. - 1988. - Vol. 2. - P. 349-360.

170. Johnston, N. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease [Text] / N. Johnston, H. Dargie, A. Jardine // *Heart*. - 2008. - Vol. 94. - P. 1080-1088.

171. Kaplan, M.H. A critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus [Text] / M.H. Kaplan, A.R. Feinstein // *Diabetes*. - 1973. - Vol. 22, № 3. - P. 160-174.

172. Keeley, E.C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials [Text] / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // *Lancet*. - 2003. - Vol. 361. - P. 13-20.

173. Kotamski, M. Treatment of elderly patients with acute myocardial infarction [Text] / M. Kotamski, T.E. Strandberg, M.S. Nieminen // *European Heart Journal*. - 2000. - Vol.

21. - P. 362.

174. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years [Text] / D.R. Thiemann [et al.] // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101. - P. 2239-2246.

175. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left function in anterior myocardial infarction [Text] / H. Ito [et al.] // *Circulation*. - 1992. - Vol. 85. - P. 1699-1705.

176. LATE (Late assessment of thrombolytic efficacy) study group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction [Text] // *Lancet*. - 1993. - Vol. 342. - P. 759-66.

177. Longstreth Jr., W.T. Myocardial infarction, thrombolytic therapy, and stroke. A community-based study [Text] / W.T. Longstreth Jr., P.E. Litwin, W.D. Weaver // *Stroke*. - 1993. - Vol. 24. - P. 587-590.

178. Moyer, V.A. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement [Text] / V.A. Moyer // *Annals of Internal Medicine*. - 2013. - Vol. 159. - P. 342-348.

179. Plasminogen steal and clot lysis [Text] / S.R. Torr [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 1992. - Vol. 19, № 5. - P. 1085-1090.

180. Polic, S. Mechanisms of death in elderly patients with acute myocardial infarction exposed to fibrinolytic therapy [Text] / S. Polic, Z. Rumboldt, K. Novak // *European Heart Journal*. - 2006. - Vol. 27. - P. 246-248.

181. Pollak, H. Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction [Text] / H. Pollak, W. Diez, R. Spiel // *European Heart Journal*. - 1993. - Vol. 14. - P. 640-648.

182. Popovic, J.R. National hospital discharge survey: annual summary, 1998. National Center for Health Statistics [Text] / J.R. Popovic, L.J. Kozak // *Vital and Health Statistics*. Ser. 13. - 2000. - Vol. 148. - P. 203.

183. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) [Text] / K.A. Fox [et al.] // *British Medical Journal*. - 2006. - Vol. 333. - P.

1091.

184. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study [Text] / M.B. Mittelmark [et al.] // American Journal of Epidemiology. - 1993. - Vol. 137. - P. 311-317.

185. Prognosis after a first hospitalisation for acute myocardial infarction and congestive heart failure by country of birth [Text] / A.A. Van Oeffelen [et al.] // Heart. - 2014. - Vol. 100, № 18. - P. 1436-1443.

186. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up [Text] / R.M. Norris [et al.] // British Heart Journal. - 1974. - Vol. 36. - P. 786-790.

187. Prognostic value of ST-segment resolution – when and what to measure [Text] / P. Johanson [et al.] // European Heart Journal. - 2003. - Vol. 24. - P. 337-345.

188. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly [Text] / M.C. De Bruyne [et al.] // The European Society of Cardiology, 1999. - Vol. 20, № 4. - P. 278-284.

189. Prospective observational cohort study of time saved by prehospital thrombolysis for ST elevation myocardial infarction delivered by paramedics [Text] / D.K. Pedley [et al.] // British Medical Journal. - 2003. - Vol. 327. - P. 22-26.

190. Purcaro, A. Diagnostic criteria and management of subacute ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction [Text] / A. Purcaro, C. Costantini, N. Ciampani // American Journal of Cardiology. - 1997. - Vol. 80. - P. 397-405.

191. Randomized, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International joint efficacy comparison of thrombolytics [Text] / J.R. Hampton [et al.] // Lancet. - 1995. - Vol. 346. - P. 329-336.

192. Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator vs intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant tissue-type plasminogen activator [Text] / M. Verstraete [et al.] // Lancet. - 1985. - Vol. 13. - P. 842-848.

193. Rask-Madsen, C. Age-related mortality, clinical heart failure, and ventricular fibrillation in 4259 Danish patients after acute myocardial infarction [Text] / C. Rask-Madsen, G. Jensen // European Heart Journal. - 1997. - Vol. 18, № 9. - P. 1426-1431.

194. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI [Text] / D.D. McManus [et al.] // American Journal of Medicine. - 2011. - Vol. 124. - P. 40-47.
195. Recommendations of the American College of Cardiology. American Heart Association on management of patients with unstable angina. Myocardial infarction without ST-segment elevation [Text] // Journal of the American College of Cardiology. - 2007. - Vol. 50. - P. 1-157.
196. Reddy, K.N. Mechanism of activation of human plasminogen by streptokinase. Fibrinolysis [Text] / G. Kline; ed.: K.N. Reddy. - Boca Raton, USA: CRC Press, Inc., 1980. - P. 71-94.
197. Reliability of a comorbidity measure: the Index of co-existent disease (ICED) [Text] / K. Imamura [et al.] // Clin. Epidemiol. - 1997. - Vol. 50, № 9. - P. 1011-1016.
198. Relationship of age with eligibility for thrombolytic therapy and mortality among patients with suspected acute myocardial infarction [Text] / H.M. Krumholz [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. - 1994. - Vol. 42. - P. 127-131.
199. Reperfusion arrhythmia [Text] / V. Gressin [et al.] // Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux. - 1993. - Vol. 86, № 4 (spec.). - P. 69-77.
200. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks [Text] / R.H. Mehta [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2005. - Vol. 45. - P. 471-478.
201. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries [Text] / P. Widimsky [et al.] // European heart journal. - 2010. - Vol. 31, №8. - P. 943-957.
202. Ridker, P.M. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease [Text] / P.M. Ridker, N.R. Cook // Lancet. - 2013. - Vol. 382, № 9907. - P. 1762-1765.
203. SHOCK investigators. Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry [Text] / J. Slater [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2000. - Vol. 36. - P. 1117-1122.
204. Spontaneous platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome [Text] /

- M.Y. Ruda [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2013. - Vol. 155, № 1. - P. 89-91.
205. Statistics Canada: Canada's national statistical agency. Census 2002. [Electronic resource]. - URL: <http://www.statcan.gc.ca/start-debut-eng.html> (date of access: 14.09.2016).
206. ST-elevation myocardial infarction in the elderly [Text] / M. Franken [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. - 2012. - Vol. 9, №2. - P. 108-114.
207. Stenestrand, U. Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segmentelevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort [Text] / U. Stenestrand, L. Wallentin // *Archives of Internal Medicine*. - 2003. - Vol. 163. - P. 965-971.
208. Stern, R. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction [Text] / R. Stern, H.R. Arntz // *European Journal of Emergency Medicine*. - 1998. - № 5. - P. 471-479.
209. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-1 trial [Text] / J.M. Gore [et al.] // *Circulation*. - 1995. - № 92. - P. 2811-2818.
210. Sullivan, E.J. Clinical Trial Endpoints. FDA U.S. Food and Drug Administration [Electronic resource] / Sullivan, E.J. // URL: <http://www.fda.gov/downloads/Training/ClinicalInvestigatorTrainingCourse/UCM283378.pdf> (date of access: 14.09.2016).
211. Svanborg, A. Epidemiological studies on social and medical conditions of the elderly. European reports and studies [Text] / A. Svanborg, G. Bergstrom, D. Mellstrom. - Copenhagen, Sweden: WHO Regional Office for Europe, 1982. - 24 p.
212. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction: SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) trial study group [Text] // *British Medical Journal*. - 1991. - Vol. 302. - P. 555- 560.
213. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome [Text] / S. Goodacre [et al.] // *Health Technology Assessment*. - 2013. - Vol. 17, №1. - P. 1-188.
214. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A.G.N. Agusti

[et al.] // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 21. - P. 347-360.

215. Task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [Text] / P.G. Steg [et al.] // European Heart Journal. - 2012. - Vol. 33, № 20. - P. 2569-2619.

216. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarcto-1 study [Text] / M.G. Frenzosi [et al.] // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 2659-2665.

217. Ten year outcomes of participants in the REACT (Randomised evaluation of assertive community treatment in north London) study [Text] / H. Killaspy [et al.] // BMC Psychiatry. - 2014. - Vol. 14. - P. 296.

218. The ASSENT-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind-randomised trial [Text] // Lancet. - 1999. - Vol. 354. - P. 716-722.

219. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (Gusto III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction [Text] // New England Journal of Medicine. - 1997. - Vol. 337. - P. 1118-1123.

220. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction [Text] // New England Journal of Medicine. - 1993. - Vol. 329. - P. 673-682.

221. Task Force report. The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of a Task Force of the European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council [Text] // European Heart Journal. - 1998. - Vol. 19. - P. 1140-1164.

222. The influence of ageing on the parameters of thrombin generation after thrombolysis [Text] / N. Alonso-Orcajo [et al.] // XIXth Congress of the European Society of Cardiology. - Madrid, Spain, 1997. - Abstract D3543.

223. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST

- [Text] / C.M. Westerhout [et al.] // American Heart Journal. - 2011. - Vol. 161. - P. 283-290.
224. The investigators of the gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI-2). Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis [Text] / A.P. Maggioni [et al.] // New England Journal of Medicine. - 1993. - Vol. 329. - P. 1442-1448.
225. The prognostic significance of early and late anaemia in acute coronary syndrome [Text] / D.S. Ang [et al.] // Quarterly Journal of Medicine. - 2012. - Vol. 105, № 5. - P. 445-454.
226. The Task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [Text] / F.J. Van de Werf [et al.] // European Heart Journal. - 2003. - Vol. 24. - P. 28-66.
227. The potential impact of primary percutaneous coronary intervention on ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction / H.K. Yip [et al.] // Chest. - 2004. - Vol. 125. - P. 1622-1628.
228. The TIMI Research Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I Findings [Text] // New England Journal of Medicine. - 1985. - Vol. 312. - P. 932-936.
229. The treatment of patients suffering from early MI with massive and prolonged SK therapy [Text] / A.P. Fletcher [et al.] // Transactions of the Association of American Physicians. - 1958. - Vol. 71. - P. 287.
230. Thrombolysis for acute myocardial infarction in patients older than 75 years: lack of benefit for hospital mortality but improvement of long-term mortality: results of the MITRA and MIR registries [Text] / A.K. Gitt [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2001. - Vol. 37 (Suppl. A). - P. 648A.
231. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge [Text] / J.H. Chesebro [et al.] // Circulation. - 1987. - Vol. 76. - P. 142-154.
232. Thrombolysis-related intracranial hemorrhage. A radiographic analysis of 244 cases

- from the GUSTO-1 trial with clinical correlation [Text] / J.M. Gebel [et al.] // *Stroke*. - 1998. - Vol. 29. - P. 563-569.
233. Topol, E.J. Acute myocardial infarction: thrombolysis [Text] / E.J. Topol // *Heart*. - 2000. - Vol. 83. - P. 122-126.
234. Trends in the incidence of the free wall cardiac rupture in acute myocardial infarction. Observational study: experience of a single center [Text] / B. Sobkowicz [et al.] // *Annales Academiae Medicae Bialostocensis*. - 2005. - Vol. 50. - P. 161-165.
235. Urbinati, S. Prevalens of activated carotid plaques in patients with acute coronary syndromes [Text] / S. Urbinati, V. Salpietro // *European Journal of Neurology*. - 1995. - Vol. 2 (Suppl. 2). - P. 38.
236. Use of secondary prevention pharmacotherapy after first myocardial infarction in patients with diabetes mellitus [Text] / C.H. Jorgensen [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. - 2014. - Vol. 14. - P. 4.
237. Validation of the TIMI risk score for ST-elevation acute myocardial infarction in a community-based coronary care unit registry [Text] / E.S. Brilakis [et al.] // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104 (Suppl. 2). - P. 380.
238. Verstraete, M. Optimising thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction [Text] / M. Verstraete, D. Collen // *Drugs and Aging*. - 1996. - Vol. 8, № 1. - P. 17-22.
239. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? [Text] / S. Raposeiras-Roubin [et al.] // *JACC Cardiovascular Interventions*. - 2012. - Vol. 5, №11. - P. 1117-1125.
240. WHO Fact sheet № 310. Updated May 2014 [Electronic resource] // URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (date of access: 17.09.2016).
241. Women and cardiovascular disease [Text] / M.A. Sluman [et al.] // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. - 2006. - Vol. 150. - P. 2018-2022.
242. World Health Statistics 2012 [Text] / World Health Organization // Geneva: WHO,

2012. - 175 p.

243. Wun, T.C. Plasminogen activation: biochemistry, physiology and therapeutics [Text] / T.C. Wun // Critical Reviews in Biotechnology. - 1988. - Vol. 8. - P. 131-148.

244. Zwolle myocardial infarction study group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy [Text] / M.J. De Boer [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2002. - Vol. 39. - P. 1723-1728.

245. 2015 American Heart Association Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [Text] // Circulation. - 2015. - Vol. 132. - P. S315-S589.