

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧЕРЕЖДЕНИЕ « ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
« НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ »

На правах рукописи



**Аветисян Виктория Юрьевна**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ МЕТОДОВ  
РЕПЕРФУЗИИ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА  
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Е.В. Вышков

ТОМСК – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                                              | 5  |
| 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....                                                                                                                                 | 13 |
| 1.1 Заболевания сердечно-сосудистой системы – пандемия современной эпохи .....                                                                             | 13 |
| 1.2 Старость. Старение человека. Возрастная классификация. Средняя продолжительность жизни в России.....                                                   | 15 |
| 1.3 Особенности сердечно-сосудистой системы стареющего организма .....                                                                                     | 16 |
| 1.4 Особенности течения клинической картины ОИМ у стариков .....                                                                                           | 18 |
| 1.5 Лечение старшей возрастной группы .....                                                                                                                | 20 |
| 1.6 Тромболитическая терапия .....                                                                                                                         | 21 |
| 1.7 Чрескожное коронарное вмешательство .....                                                                                                              | 25 |
| 1.8 Фармако-инвазивная стратегия .....                                                                                                                     | 30 |
| 1.9 ЧКВ после ТЛТ у больных старшей возрастной группы.....                                                                                                 | 35 |
| 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                                                     | 37 |
| 2.1 Протокол исследования: дизайн исследования, критерии включения в исследование, распределение больных по группам, клиническая характеристика групп..... | 37 |
| 2.2 Методика исследования .....                                                                                                                            | 40 |
| 2.3 Критерии клинико-анамнестических характеристик .....                                                                                                   | 41 |
| 2.4 Статистические методы анализа .....                                                                                                                    | 46 |
| 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....                                                                                                                | 47 |
| 3.1 Результаты сравнительного исследования пациентов с ОКС с подъемом ST в группах $\geq 70$ лет и $< 70$ лет.....                                         | 47 |
| 3.1.1 Характеристика коронарного русла по данным коронарной ангиографии .....                                                                              | 48 |
| 3.1.2 Эффективность реперфузионных мероприятий .....                                                                                                       | 49 |
| 3.1.3 Клинические исходы заболевания .....                                                                                                                 | 50 |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2 Сравнительная эффективность ТЛТ, ПЧКВ, ФИС                                  |    |
| у больных STEMI $\geq 75$ лет .....                                             | 50 |
| 3.2.1 Результаты проведения реперфузионных мероприятий                          |    |
| в сравнительном аспекте у больных $\geq 75$ лет.....                            | 52 |
| 3.2.2 Клинические исходы заболевания у больных $\geq 75$ лет                    |    |
| в зависимости от проведенных реперфузионных мероприятий .....                   | 54 |
| 3.3 Сравнительная эффективность фармако-инвазивной стратегии                    |    |
| у больных STEMI $\geq 75$ лет .....                                             | 58 |
| 3.3.1. Результаты проведения реперфузионных мероприятий в сравнительном         |    |
| аспекте в группе фармако-инвазивной стратегии у больных STEMI $\geq 75$ лет.... | 59 |
| 3.3.2. Клинические исходы в группе фармако-инвазивной стратегии                 |    |
| у больных STEMI $\geq 75$ лет .....                                             | 60 |
| 3.4 Анализ данных больных острым инфарктом миокарда с подъемом ST $\geq 75$     |    |
| лет с косвенными признаками коронарной реперфузии по ЭКГ после ТЛТ .....        | 61 |
| 3.4.1. Результаты проведения реперфузионных мероприятий в сравнительном         |    |
| аспекте у больных ОИМпST $\geq 75$ лет с косвенными признаками коронарной       |    |
| реперфузии по ЭКГ после ТЛТ .....                                               | 62 |
| 3.5 Клинические исходы заболевания .....                                        | 64 |
| 3.6 Анализ конечных точек в течение года у больных ОИМпST $\geq 75$             |    |
| с успешно проведенной ТЛТ и успешно проведенным стентированием .....            | 67 |
| 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....                                        | 70 |
| 4.1 Время=миокард. Важность реперфузии .....                                    | 70 |
| 4.1.2 Анализ реперфузионных мероприятий у больных острым инфарктом              |    |
| миокарда с подъемом сегмента ST пожилого и старческого возраста                 |    |
| по сравнению с более молодыми пациентами .....                                  | 71 |
| 4.2 Эффективность и безопасность тромболитической терапии у больных             |    |
| острым инфарктом миокарда старческого возраста.....                             | 76 |
| 4.3 Эффективность и безопасность первичного чрескожного коронарного             |    |
| вмешательства у больных острым инфарктом миокарда старческого возраста .        | 78 |

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4 Эффективность и безопасность фармакоинвазивной реперфузии<br>у больных острым инфарктом миокарда старческого возраста .....                                         | 80 |
| 4.5 Эффективность и безопасность отсроченной ангиопластики<br>после успешной тромболитической терапии у больных острым инфарктом<br>миокарда старческого возраста ..... | 83 |
| 4.6 Результаты реперфузионных стратегий у больных 75 лет и старше .....                                                                                                 | 85 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                                                            | 87 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....                                                                                                                                         | 89 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                                                                 | 92 |

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования**

Ишемическая болезнь сердца на сегодняшний день является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире, приводящих к смерти и инвалидности [29].

Уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России значительно выше аналогичных показателей большинства стран Европы и Северной Америки и достигает 48% всех смертей у мужчин и 66,2% смертей у женщин (в среднем 56%) [23]. В структуре смертности от ССЗ осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) занимают 51% [23].

В настоящее время инфаркт миокарда (ИМ) продолжает оставаться одной из наиболее важных проблем отечественного здравоохранения. Уменьшение летальности от ОИМ остается актуальной задачей отечественной кардиологии. Согласно Российскому регистру РЕКОРД, проведенному в 2007–2008 годах, госпитальная летальность при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) в нашей стране остается очень высокой и составляет 16,7%. Риск летального исхода возрастает с увеличением возраста: чем старше пациенты, тем выше летальность и достигает максимума у пациентов старше 75 лет. Именно больные старшей возрастной группы в наибольшей степени определяют летальность и смертность при ОИМ [122]. По данным Регистра острого коронарного синдрома (ОКС) в г. Томске наметилась тенденция к снижению заболеваемости и смертности от ОИМ, но эти показатели все еще остаются высокими [30].

По данным, полученным в отделении неотложной кардиологии НИИ Кардиологии, летальность у пациентов до 65 лет составляет 4,0%, 65–74 лет – 13,3%, а в возрасте 75 лет и старше – 21,2% [26]. Поэтому для снижения госпитальной летальности необходимо снизить летальность у больных старшей возрастной группы. На основании большого количества проведенных многоцентровых исследований, метаанализов и регистров, в настоящее время не вызывает сомнения, что самый эффективный путь снижения летальности – это

как можно более быстрая реперфузия инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА). Реперфузию ИСКА можно достичь тромболитической терапией (ТЛТ), первичным чрескожным вмешательством (ЧКВ) или их сочетанием. Современные клинические рекомендации по лечению ОИМ четко определяют алгоритм реперфузионных мероприятий [126]. Но эти рекомендации далеко не всегда выполняются в реальной клинической практике [62], особенно у больных пожилого и старческого возраста [193]. Кроме этого, необходимо учитывать, что в клинические рандомизированные исследования, по результатам которых разрабатываются рекомендации, больные старшей возрастной группы включаются, как правило, в значительно меньшей пропорции по сравнению с их долей в общей популяции больных. В частности, летальность и смертность у этой группы больных в наблюдательных исследованиях (регистрах) значительно выше, чем в рандомизированных исследованиях [57], поэтому эти рекомендации в отношении больных старческого возраста менее убедительны, чем для более молодых пациентов.

В рандомизированных исследованиях по тромболитической терапии пациенты старческого возраста представлены значительно меньше, чем более молодые пациенты (Wood K.L., 1998). Во многих рандомизированных исследованиях возраст  $\geq 75$  лет является критерием исключения. В частности, этих больных не включали в исследование по нагрузочной дозе клопидогреля 300 мг при инфаркте миокарда CLARITY-TIMI 28, по фармако-инвазивной стратегии реваскуляризации миокарда NORDISTEMI и CARESS-in-AMI, а в исследование TRANSFER-AMI не включали больных  $\geq 75$  лет, получивших в последние 12 часов эноксапарин. Даже тогда, когда формального ограничения возраста для включения в исследование нет, пациентов  $\geq 75$  лет включают значительно реже, чем молодых. Причиной этого являются и сопутствующие заболевания, которых в таком возрасте больше, чем у более молодых пациентов, и, возможно, желание исследователей уменьшить частоту конечных точек, количество которых, как правило, возрастает с увеличением возраста. Такой подход к отбору больных приводит к уменьшению среднего возраста пациентов в

исследованиях. Средний возраст в ряде наиболее крупных исследований последних лет по острому коронарному синдрому составил: REACT (исследование по спасающей ангиопластике) – 61,1 г., CURRENT-OASIS-7 (исследование по нагрузочной дозе клопидогрела) – 61,3 г., в исследованиях по фармако-инвазивной стратегии реперфузии коронарной артерии: GRACIA-1 – 60 лет, WEST – 58 лет, CAPITAL-AMI – 57 лет. При этом, согласно данным регистров, в Европе средний возраст больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST составляет  $63 \pm 13$  г., а в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии –  $62,7 \pm 12,8$  г. В реальной клинической практике коронарную ангиопластику у пациентов инфарктом миокарда старших возрастных групп выполняют значительно реже, чем у более молодых. Согласно данным отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологи, средний возраст больных, которым в 2010 году была выполнена первичная ангиопластика, составил  $58,4 \pm 11,0$  л., ангиопластика после тромболизиса –  $60,2 \pm 11,0$  г., только тромболизис –  $66,9 \pm 13,0$  г., а возраст больных без реперфузионных вмешательств –  $68,8 \pm 14,1$  г. (Марков В.А., 2011). В одном из ведущих отечественных медицинских учреждений, проводящих экстренную ангиопластику – Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии под руководством Д.Г. Иоселиани – средний возраст больных, которым выполняется первичная ангиопластика при остром инфаркте миокарда составляет всего  $54,6 \pm 9,6$  г. (Иоселиани Д.Г., 2011). Аналогичные данные опубликованы и городской клинической больницей № 3 г. Москвы, где средний возраст больных с первичной и отсроченной ангиопластикой составляет 53–54 года, по сравнению с 63 годами в группе с одним тромболизисом (Шпектор А.В., 2007). Таким образом, больные с самым высоким риском летального исхода остаются без наиболее эффективного метода лечения.

Полностью экстраполировать результаты международных исследований, которые во многом выполняются в странах Запада, на отечественную популяцию не совсем корректно. По данным нашего отделения, риск летального исхода у пациентов, поступающих с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии, по индексу GRACE в 3 (!) раза выше, чем у пациентов в Западной Европе (Марков В.А., 2011).

Морфологической особенностью пациентов старшей возрастной группы является развитый коллатеральный коронарный кровоток по сравнению с более молодыми пациентами (Гасилин В.С., Сидоренко Б.А., 1994). В результате, острая окклюзия коронарной артерии приводит, как правило, к ограниченному некрозу миокарда (Habib G.B., 1991). Хотя существуют противоположные данные, свидетельствующие о том, что с увеличением возраста уменьшается коллатеральный кровоток к инфаркт-связанной коронарной артерии, развитие которого обусловлено не столько возрастом пациента, сколько продолжительностью ИБС и прединфарктной стенокардии (Kurotobi T., 2004). Другой особенностью пациентов старческого возраста является обызвествление коронарных артерий, что снижает эффективность коронарной ангиопластики. Исходя из этого, логично предполагать, что временные критерии коронарной реперфузии и методы реперфузии по эффективности и влиянию на конечные точки у больных старческого возраста отличаются от пациентов без развитого коллатерального кровотока, т.е. от более молодых пациентов. Кроме того, необходимо учитывать риск осложнений любых реперфузионных мероприятий, который также возрастает с увеличением возраста.

Поэтому актуальной представляется задача по разработке критериев наиболее оптимальной стратегии реперфузионной терапии у пациентов острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST  $\geq 75$  лет.

### **Цель исследования**

Провести сравнительное исследование эффективности и безопасности тромболитической терапии, первичного эндоваскулярного вмешательства и фармако-инвазивной стратегии (ФИС) коронарной реперфузии у больных  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST для определения наиболее оптимального из этих методов.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ выполненных реперфузионных мероприятий у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми пациентами.
2. Провести сравнение клинико-anamnestических характеристик пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST  $\geq 75$  лет в группах с выполнением тромболитической терапии, первичного ЧКВ или фармако-инвазивной стратегии в реальной клинической практике.
3. Определить частоту и степень коронарной реперфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST  $\geq 75$  лет в группах при выполнении тромболитической терапии, первичного ЧКВ и фармако-инвазивной стратегии.
4. Оценить эффективность и безопасность проведения рутинного ЧКВ у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST  $\geq 75$  лет в течение 24 часов после тромболиза с косвенными признаками коронарной реперфузии.

### **Научная новизна исследования**

Впервые показана польза проведения рутинного стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии после тромболиза с косвенными признаками коронарной реперфузии у пациентов  $\geq 75$  лет в реальной клинической практике.

Впервые обнаружена недостаточная чувствительность стандартных косвенных признаков реперфузии миокарда – уменьшение подъема сегмента ST  $\geq 50\%$  через 90 минут после тромболиза – у пациентов  $\geq 75$  лет, так как в большинстве случаев при этом сохраняется окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты работы позволяют более убедительно рекомендовать рутинное направление больных старческого возраста с косвенными признаками коронарной реперфузии после тромболиза на ЧКВ и стентирование инфаркт-связанной

коронарной артерии, т.к. польза этой процедуры у данной категории больных превышает риск возможных осложнений.

Результаты работы ставят под сомнение целесообразность использования стандартных косвенных признаков реперфузии миокарда – уменьшение подъема сегмента ST  $\geq 50\%$  через 90 минут после тромболизиса – у пациентов  $\geq 75$  лет, поэтому открытым остается вопрос о наиболее оптимальном алгоритме ведения этих пациентов.

### **Методология и методы исследования**

В качестве методологической основы диссертационного исследования положены научные труды отечественных и зарубежных ученых в области изучения эффективности и безопасности первичного чрескожного вмешательства, тромболитической терапии и фармако-инвазивной стратегии у пациентов различного возраста.

Для выполнения поставленных задач больные с острым ИМпST были разделены на группы сравнения в зависимости от возраста и проведенных реперфузионных мероприятий. Всем больным выполнялся стандартный объем клинико-лабораторных исследований.

Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами статистического анализа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов пожилого и старческого возраста с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по сравнению с более молодыми пациентами, несмотря на более высокий риск летального исхода, реже проводятся инвазивные коронарные вмешательства. При этом наличие в анамнезе перенесенного ОНМК ассоциируются с более редким направлением на отсроченное ЧКВ после тромболизиса с косвенными признаками реперфузии миокарда.

2. Стандартные косвенные признаки реперфузии миокарда – уменьшение подъема сегмента ST  $\geq 50\%$  через 90 минут после тромболизиса – у пациентов  $\geq 75$  лет с инфарктом миокарда являются недостаточно чувствительными, так как

в большинстве случаев при этом сохраняется окклюзия инфаркт - связанной коронарной артерии.

3. Польза рутинного стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда и косвенными признаками реперфузии после тромболитической терапии выражается в уменьшении комбинированной конечной точки летальность+рецидив ИМ в течение 1 года после заболевания.

**Личный вклад автора** заключается в разработке плана и протокола исследования, сборе информации из архивного материала, обследование поступающих больных, получение 1-годичного наблюдения пациентов после выписки, анализ этого материала и формулирование выводов.

#### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ и кардиологического отделения Томской областной клинической больницы.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточной выборкой больных (575 пациентов), широким спектром проведенных клинико-инструментальных и лабораторных исследований. Анализ полученных результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки, на основании которых сформулированы полученные выводы и практические рекомендации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на V Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – российской практике» (Барнаул, 2013); Российском конгрессе кардиологов (Казань, 2014); Российском конгрессе «Международный форум терапевтов и кардиологов» (Москва, 2015); Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники внутренних болезней в практической медицине» (Красноярск, 2015); XVII Красноярской краевой конференции кардиологов (Красноярск, 2015); VIII всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии» (Москва, 2015); VI

съезде кардиологов Уральского федерального округа (Тюмень, 2016); II Научно-практической междисциплинарной областной конференции «Актуальные вопросы врачебной практики» (Иркутск, 2016); XXXIII краевой конференции кардиологов (Красноярск, 2016); Европейском конгрессе по неотложной кардиологии – Acute Cardiovascular Care Congress (Лиссабон, 2016).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рецензируемых ВАК.

### **Внедрения**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ и кардиологического отделения Томской областной клинической больницы, а также используются в учебном процессе на кафедре кардиологии Сибирского Государственного Медицинского Университета.

### **Структура диссертации**

Работа изложена на 118 листах машинописного текста, состоит из введения, описания материалов и методов исследования, результатов собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы (201 источник, из них 148 – зарубежных авторов), иллюстрирована 16 таблицами и 15 рисунками.

## **1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

### **1.1 Заболевания сердечно-сосудистой системы – пандемия современной эпохи**

Заболевания сердечно-сосудистой системы, поражающие миллионы людей во все мире, по-прежнему остаются ведущей причиной смертности в индустриально развитых странах, в том числе и в России, особенно в популяции >65 лет [14, 17, 18, 50, 100, 120].

Ежегодно в мире от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирают более 17 млн человек. По оценкам всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех глобальных случаев смерти. Из этих случаев смерти, по оценкам, 7,3 миллиона случаев произошло в результате ишемической болезни сердца. В 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни. Ожидается, что в 2030 году от ССЗ умрет около 23,6 миллиона человек, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смертности [37]. В России с 2000 г. ежегодно от ССЗ умирает 2,3 млн человек. В пересчете на 100 тыс населения – в 2 раза больше, чем в Европе и в США, в 1,5 раза больше, чем в среднем по миру [14].

Прогрессирование ССЗ обусловлено процессом постарения населения и увеличением доли пожилых лиц в популяции, а также изменением традиционного образа жизни значительного количества людей [5, 12, 87, 141]. Морфологической основой данной патологии является широкое распространение атеросклероза среди населения во всем мире. Атеросклероз сосудов сердца или ишемическая болезнь сердца составляет большую часть сердечно-сосудистых заболеваний.

ИБС и ее осложнения продолжают занимать лидирующие позиции среди смертности населения в экономически развитых странах, несмотря на существенный прогресс в достижении контроля над факторами риска и

современном лечении (хирургические и эндоваскулярные методы реваскуляризации).

Смертность от ИБС, а точнее от ОИМ – занимает наибольший процент гибели людей в структуре ССЗ [46].

По данным National Registry of Myocardial Infarction USA, в 30% случаев госпитализаций по поводу ОКС диагностируется ИМ.

На основе данных отечественных и зарубежных регистров заболеваемости ОИМ [4, 13, 70, 71, 107, 104], выявлены естественные колебания этого показателя, при этом некоторые исследователи отмечают тенденцию к снижению [11, 125].

Согласно данным «Регистра острого инфаркта миокарда» («РОИМ») (1984–2008 гг.) в г. Томске, несмотря на появившуюся тенденцию к снижению заболеваемости и смертности от ОИМ, эти показатели продолжают оставаться высокими [30]. По данным этого же регистра, заболеваемость острым инфарктом миокарда в 2010 г. составила 2,9 на 1000 населения, а смертность – 79,0 случаев на 100000 населения [11].

Главные причины тенденции к снижению заболеваемости:

- 1) воздействие на основные факторы риска (ФР) развития ишемической болезни сердца;
- 2) широкое применение высокотехнологичных методов диагностики и лечения ИБС (тромболизис, баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий) [70, 71, 104, 107];
- 3) использование эффективных лекарственных средств, предотвращающих повторные сосудистые события ( $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов) [67, 72, 78, 114];
- 4) улучшение качества диагностики, в том числе на догоспитальном этапе (ДГЭ);
- 5) усиление мер первичной профилактики и осведомленности населения о сердечно-сосудистых катастрофах [71].

Несмотря на повсеместное внедрение современных лечебно-диагностических технологий, смертность от ИМ продолжает оставаться высокой.

Заболеваемость инфарктом миокарда прогрессивно возрастает по мере старения населения, достигая максимальных значений после 60 лет. Соотношение женщин и мужчин среди заболевших составляет от 1:2 до 1:6.

Самая частая причина развития ОИМ – внезапное ухудшение коронарного кровотока в результате тромбоза, возникающего, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью [90]. Поэтому основным методом лечения ОИМ является быстрое и полное восстановление коронарного кровотока и обеспечение адекватной перфузии миокарда [95].

## **1.2 Старость. Старение человека. Возрастная классификация.**

### **Средняя продолжительность жизни в России**

**Старость** – закономерно наступающий период возрастного развития, заключительный этап онтогенеза [38].

**Старение человека** – это неизбежный биологический разрушительный процесс, приводящий к постепенному снижению адаптационных возможностей организма, определяемый его индивидуальной, генетически обусловленной программой развития [38].

В настоящее время различают физиологическое и преждевременное старение. Последнее является патологической и наиболее часто встречающейся формой старения человека [27, 45].

По данным международного семинара по проблемам геронтологии ВОЗ в Киеве, которая состоялась в 1963 году, была принята возрастная классификация, в соответствии с которой рекомендуется различать три хронологических периода в позднем онтогенезе человека:

- 1) средний возраст – 45–59 лет;
- 2) пожилой возраст – 60–74 года;
- 3) старческий возраст – 75 лет и старше.

В третьем периоде выделена отдельная категория людей 90 лет и старше, так называемых долгожителей [27].

В последние годы отмечается быстрое старение населения во всем мире. По данным Росстата за 2011 год средняя продолжительность жизни в России составляла 69,83 года. Продолжительность жизни мужчин – 64 года, женщин – 75,6 лет. В 2013 году Россия достигла самого высокого в истории страны показателя продолжительности жизни женщин – 76,5 лет. При этом средняя продолжительность жизни по всему населению в целом (женщины и мужчины) за 2013 год увеличилась до 70,8 лет. А в 2014 году средняя продолжительность жизни россиян увеличилась до 71 года [40].

Доказано, что при старении организм претерпевает ряд изменений, которые накладывают свой отпечаток и на течение заболевания, и на результаты лечения [146].

### **1.3 Особенности сердечно-сосудистой системы стареющего организма**

У больных ИМ старческого возраста значительную сложность представляет своевременная диагностика заболевания. Это связано в первую очередь с тем, что ИБС развивается на фоне уже имеющихся органических и функциональных изменений сердца и сосудов, а также сказывается измененная реакция организма на продолжительность воздействия неблагоприятных внешних факторов [15, 21].

Патогенез формирования ИБС у больных пожилого и старческого возрастов сложен из-за наложения на основные механизмы инволютивных изменений сосудистой стенки и других органов-мишеней, а также измененной гемодинамики, метаболизма, возрастных нейрогуморальных нарушений.

При старении изменяется структура сосудистой стенки. Старческие артерии плотные, ригидные, их эластичность и растяжимость снижены, выражены атеросклеротические изменения. Постепенное разрастание соединительной ткани и гиперплазии гладкомышечных клеток, приводит к уплотнению артерий эластического и мышечно-эластического типов. Вследствие этого возникает возрастное соединительнотканное утолщение интимы. Этот признак наблюдается повсеместно в артериальной системе, вне зависимости от атеросклеротических

поражений. В процессе старения в интима повышается содержание кальция и липидов, что приводит к развитию эластокальциноза, за счет активации эластазы, деградации эластических структур и утолщению коллагеновых волокон. Кальций обнаруживается в больших количествах в зонах атеросклеротических поражений артерий.

Возрастные атеросклеротические изменения сопровождаются потерей эластических волокон, деструкцией гладкомышечных клеток, что ослабляет стенку аорты и артерий эластического и мышечно-эластического типов, приводя их к дилатации и извитости. Такие диффузные возрастные артериосклеротические изменения являются постоянным морфологическим признаком старения сосудов. В первую очередь и в большей степени изменяются крупные артериальные сосуды большого круга кровообращения, в особенности аорта. Далее происходит снижение эластичности легочного ствола, которое отмечается только у пациентов старших возрастных групп. С возрастом уменьшается количество функционирующих капилляров на единицу площади, утолщается их базальная мембрана, что ведет к снижению интенсивности транскапиллярного обмена.

В результате старения значительно изменяется гемодинамика. Происходит постепенное повышение систолического давления, из-за происходящих изменений в аорте и крупных артерий. Однако, увеличение объема аорты и снижение сердечного выброса ограничивают значительный рост артериального давления. В результате уменьшения эластичности венозной стенки, происходит ослабление венозного тонуса, что приводит к расширению суммарного просвета венозного русла и к снижению венозного давления.

В старческом возрасте происходит уменьшение минутного объема сердца, преимущественно за счет брадикардии, снижение ударного объема сердца. Однако, наблюдаемое при этом активное перераспределение кровотока не влияет на кровоток по венечным сосудам.

Отмечается снижение сократительной способности миокарда, это происходит за счет прогрессирующего склероза миокарда, очаговой атрофии мышечных волокон, разрастании элементов малоэластической соединительной

ткани. В результате снижения энергетических процессов в миокарде происходит нарушение минерального обмена, который ограничивает резерв адаптации сердца. Сдвиги в состоянии сосудистого тонуса, артериального давления приводят к затяжному восстановительному периоду.

С возрастом в организме повышается чувствительность к вазопрессину, ангиотензину, гистамину. Увеличение концентрации ионов натрия и кальция, уменьшение количества калия и воды в миокарде в сочетании с повышенной чувствительностью миокарда к катехоламинам, даже при небольших функциональных перегрузках могут привести к его повреждению [36, 49].

#### **1.4 Особенности течения клинической картины ОИМ у стариков**

Диагностика ИМ у больных пожилого и старческого возрастов трудна. Зачастую это обусловлено временной задержкой поступления в стационар, преобладанием атипичных форм ИМ, маскированием симптомов ИМ проявлениями других заболеваний. Из-за психологических особенностей у геронтологических больных происходит замедленное осознание необходимости обращения за медицинской помощью, что приводит к более тяжелому течению заболевания [16, 118] и ограничению в выборе лечения.

Наиболее часто встречаемые атипичные формы течения ИМпСТ у больных пожилого и старческого возраста [7, 32].

1. Астматический вариант. Чаще всего развивается при повторном ИМ, а также на фоне предшествующей хронической сердечной недостаточности. Ангинозные боли могут быть малой интенсивности или вовсе отсутствовать. Первым или единственным клиническим симптомом ИМ может являться приступ сердечной астмы или отек легких.

2. Цереброваскулярный вариант. Наиболее часто встречается у пациентов с исходно стенозированными экстракраниальными и внутричерепными артериями, а также у больных, ранее перенесших нарушения мозгового кровообращения. Клинические симптомы могут проявиться обмороком, головокружением, тошнотой, рвотой, реже признаками преходящего нарушения мозгового

кровообращения, а порой носить характер тяжелого инсульта. Развитие ишемии головного мозга у больных происходит в результате снижения минутного объема сердца из-за поражения левого желудочка (ЛЖ) или сопутствующих нарушений ритма и проводимости (может носить характер приступов Морганьи – Эдамса – Стокса).

3. Малосимптомная (безболевая) форма ИМ. Встречается часто – в 25% всех случаев ИМ. Такая форма ИМ оказывается неожиданной находкой на аутопсии у умерших от других причин. Встречается у пациентов с сахарным диабетом (СД), у женщин, после перенесенного нарушения мозгового кровообращения. В некоторых случаях со стертой клиникой протекают периперационные ИМ и ИМ, развивающиеся у психически больных.

Высокий уровень госпитальной летальности (до 30,3% у лиц старше 85 лет, в сравнении с 3% среди пациентов моложе 65 лет) обусловлен развитием в остром периоде ИМ таких осложнений как кардиогенный шок, отек легких, снижение систолической функции ЛЖ [6].

У геронтологических больных чаще встречается многососудистое поражение коронарных артерий, при этом отмечается наличие хорошо развитого коллатерального кровотока, в отличие от пациентов более молодого возраста, у которых поражение коронарных артерий носит локальный характер.

Таким образом, можно перечислить главные особенности течения ИМ у больных пожилого и старческого возрастов: частые осложнения, нетипичную клиническую симптоматику, тяжелое течение и более неблагоприятный прогноз [19, 34].

В связи с особенностями течения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST Обществом гериатров Северной Америки и Американской ассоциацией сердца предложены следующие возрастные деления пациентов: < 65 лет; 65–74 лет; 75–84 лет; ≥ 85 лет [192].

### 1.5 Лечение старшей возрастной группы

Уменьшение летальности от ОИМ остается актуальной задачей отечественной кардиологии. Известно, что летальность при ОИМ прямо пропорциональна возрасту больных: чем старше пациенты, тем выше летальность. Именно больные старшей возрастной группы в наибольшей степени определяют летальность и смертность при ОИМ. Кроме того, мужской пол и ежегодный прирост в возрасте увеличивают риск годовой смертности на 14% [87, 159]. По данным, полученным в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии (г. Томск), летальность у пациентов до 65 лет составляет 4,0%, 65–74 лет – 13,3%, а в возрасте 75 лет и старше – 21,2% [26]. Поэтому для снижения общей летальности необходимо снизить летальность у больных старшей возрастной группы.

На основании большого количества проведенных многоцентровых исследований, метаанализов и регистров, в настоящее время не вызывает сомнения, что самый эффективный путь снижения летальности – максимально ранняя реперфузия инфарктсвязанной коронарной артерии. Реперфузию ИСКА можно достичь ТЛТ, первичным чрескожным вмешательством или их сочетанием. Современные клинические рекомендации по лечению ОИМ четко определяют алгоритм реперфузионных мероприятий [99, 126]. Но эти рекомендации далеко не всегда выполняются в реальной клинической практике [62], особенно у больных пожилого и старческого возраста [193]. Кроме этого, необходимо учитывать, что в клинические рандомизированные исследования, по результатам которых разрабатываются рекомендации, больные старшей возрастной группы включаются, как правило, в значительно меньшей пропорции по сравнению с их долей в общей популяции больных. В частности, летальность и смертность у этой группы больных в наблюдательных исследованиях (регистрах) значительно выше, чем в рандомизированных исследованиях [57], поэтому эти рекомендации в отношении больных старческого возраста менее убедительны, чем для более молодых пациентов.

Лечение ИМ у больных старческого возраста должно осуществляться по той же схеме, что и у более молодых пациентов, с учетом принципов фармакотерапии старших возрастных групп. Принципы фармакотерапии у пожилых:

- 1) недопустимость полипрагмазии;
- 2) методика малых доз;
- 3) прибегание к медикаментам только по настоятельной необходимости;
- 4) при необходимости быстрой помощи отдавать предпочтение внутривенному введению;
- 5) опасность даже небольшой интоксикации;
- 6) учет водно-солевого режима;
- 7) комбинация средств, дающих сходный клинический эффект, но с разным механизмом действия [19, 41].

Проблема разработки способов лечения ОИМ сохраняет свою актуальность и на сегодняшний день.

### **1.6 Тромболитическая терапия**

В настоящее время наиболее эффективными и патогенетически обоснованными методами лечения острого инфаркта миокарда являются тромболитическая терапия, коронарная ангиопластика и их сочетание. Данные методы реперфузии должны обеспечить максимально раннее и полное восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии. Открытие и применение ТЛТ стали переломным моментом в лечении ИМпСТ. В 1933 году W. Tillet выявил способность стептококковых культур лизировать кровяной сгусток [178]. В 1945 г. L.R. Christensen с соавторами доказали существование в плазме крови плазминогена, который под действием стрептокиназы (стептококкового фибринолизина) превращается в фибринолитический фермент «плазмин» [85].

В 1948 г. S. Sherry, W.S. Tillet и L.R. Christensen сообщили о первом опыте применения стрептокиназы (СК) в клинической практике [167].

А в 1958 г. Fletcher с соавторами опубликовали данные о первом в истории в/в введении СК больным ИМ [105]. Несмотря на то, что применение стрептокиназы у этих больных может снижать летальность [24], метод тромболитической терапии ИМ не получил широкого распространения еще очень долгое время. В первую очередь это было связано с тем, что предложенный способ ее выполнения был сложен (6–24-часовое капельное введение очень больших доз фибринолизина и СК) и опасен в связи с риском развития длительного системного фибринолитического состояния [47].

В 1958 г. F.M. Sones впервые выполнил коронарную ангиографию, таким образом создав точный прямой метод доказательства эффективности ТЛТ.

В 70-х годах XX началась эра тромболизиса: Е.И. Чазов в СССР (1976) и К.Р. Rentrop в США (1978) провели внутрикоронарный тромболизис [48, 154].

В отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии (г. Томск) с 1983 года начали проводить тромболитическую терапию. Впервые был разработан и внедрен в клиническую практику болюсный метод введения СК [25].

Важным этапом в истории тромболизиса стало введение ангиографического контроля эффективности тромболитической терапии в клинику. Впоследствии это стало эталонным контролем в международных многоцентровых клинических исследованиях тромболитической терапии по протоколу TIMI.

Исследования ISIS2 (1988) и GISSI (1986), неопровержимо показали достоверное улучшение выживаемости больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при проведении ТЛТ, а также зависимость эффективности тромболизиса от промежутка времени между началом заболевания и введением СК [151].

Исследование GISSI (1986) включало 11806 больных ОИМ. Рандомизированные больные были разделены на 2 группы: больные, которым в течение первых 12 ч заболевания вводилось 1,5 млн ЕД СК в течение 1 ч и контрольная группа. Летальность в первый час заболевания составила 8,2%, в первые 2–3 часа – 9,2%, в первые 3–6 часа – 11,7% против 14,1% в контрольной группе. То есть, чем раньше начинается ТЛТ, тем выше ее эффективность [24].

Это исследование показало статистически значимое уменьшение летальности от ИМ при проведении тромболитической терапии СК [119].

Исследование ISIS2 (1988) включало 17187 больных, которые были разделены на 4 группы: СК, аспирин, СК+аспирин и контрольную. Было выявлено что тромболизис стрептокиназой, проведенный в первые 6 часов от момента начала заболевания спасает 30 жизней на 1000 леченных больных. А если лечение начато от 7 до 12 часов от момента начала боли, этот показатель уменьшается до 20. Также было выявлено, что 5-недельная летальность в группе СК уменьшилась на 25%, в группе аспирин – на 23%, а в группе СК+аспирин – на 42%. Данное исследование еще раз подтвердило эффективность СК а также дополнительно продемонстрировало высокую эффективность аспирина.

Долгосрочное наблюдение за больными, включенными в это исследование показало, что выживаемость тех, кому был проведен тромболизис сохраняется в течение 10 лет [68].

Результаты перечисленных ранее исследований, стали доказательной базой современной стратегии лечения ИМпСТ: как можно раньше ТЛТ, аспирин и в ряде случаев – гепарин [24].

В настоящее время не вызывает сомнения, что ТЛТ является эффективным патогенетически обоснованным методом достижения реперфузии ИСКА. По данным Европейских рекомендаций 2012 г. проведение ТЛТ возможно у больных, которым проведение чрескожного коронарного вмешательства невозможно в течение 120 минут от момента первого контакта с медперсоналом [172].

ТЛТ позволяет достичь наиболее ранней реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии, однако полное восстановление кровотока в этой артерии возможно только у 60% больных [110].

Одним из подходов к достижению более раннего и полного восстановления окклюзированной артерии является способ болюсного внутривенного введения СК за 5–10 мин [25].

Новый способ болюсного ведения тромболитика расширил границы его применения. Стало возможным использовать ТЛТ не только в стационаре, но и на

догоспитальном этапе. Это позволило существенно сократить время ишемии миокарда [39].

Однако данный способ введения имеет недостаток: при быстром введении тромболитика увеличивается частота гипотонии.

Относительно недавно в лаборатории Boehringer Ingelheim специально для болюсного проведения тромболизиса на основе использования рекомбинантной ДНК-технологии была модифицирована молекула тканевого активатора плазминогена – препарат тенектеплаза (Метализе) [24]. Преимуществом Метализе при использовании является улучшенный профиль безопасности препарата и возможность его однократного болюсного введения.

В исследовании ASSENT-1 была определена наиболее оптимальная доза этого препарата: 30–50 мг в зависимости от веса пациента [181].

По данным Европейских рекомендаций по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда от 2014 г. проведение ТЛТ следует начать на ДГЭ в машине скорой медицинской помощи (СМП), при наличии возможности мониторингового контроля за ритмом сердца и проведения электрической кардиоверсии [33].

Оптимальным временем введения ТЛТ считается 3 часа от момента начала заболевания. Это подтверждается результатами исследования PRAGUE-2, в котором было выявлено что эффективность реперфузии в первые 3 часа от начала заболевания при проведении догоспитального тромболизиса и первичной ангиопластики сопоставимы [191].

Проведение ТЛТ по сравнению с плацебо снижает смертность у лиц пожилого возраста. Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group продемонстрировала снижение смертности у лиц  $\geq 75$  лет по сравнению с более молодыми пациентами. По данным анализа пациентов с подъемом сегмента ST 75 лет и старше, которым ТЛТ проводилась в течение 12 часов от начала приступа, выявлено сокращение смертности на 15% ( $p=0,03$ ). При сравнении эффективности ТЛТ без достижения реперфузии у пациентов 65 лет и старше 30-дневная

смертность составила 13,5% при проведении ТЛТ, 13,0% – при ПКАГ и 20,6% – без проведения реперфузии [103].

#### **Преимущества ТЛТ:**

1. Простота проведения.
2. Относительно невысокая стоимость
3. Возможность проведения как на ДГЭ, так и в любом стационаре.

#### **Недостатки ТЛТ:**

1. Возможность геморрагических осложнений (в т.ч. внутричерепные кровоизлияния) [98, 137, 140, 189].
2. Восстановление коронарного кровотока происходит лишь в 50–70% случаев (в зависимости от используемого препарата) [153, 168, 197].
3. Снижение эффективности тромболизиса со временем в параболической зависимости [74].
4. Развитие ранних (в первые сутки – у 5–10% больных) и поздних (у 30% больных) повторных окклюзий коронарных артерий [80, 83, 127, 175].

### **1.7 Чрескожное коронарное вмешательство**

ЧКВ – это вмешательство, ведущее к увеличению просвета коронарных артерий и выполняемое с помощью устройств, подводимых к месту стеноза с помощью катетера, введенного через кожу в один из сосудов тела человека.

Первичное ЧКВ — это ангиопластика и/или стентирование, которые проводятся больным, не получавшим тромболитические средства.

ОИМпСТ чаще всего развивается в результате атеросклеротически-тромботической окклюзии крупной коронарной артерии. ЧКВ является более эффективным методом восстановления коронарного кровотока, в сравнении с тромболизисом.

Применение ЧКВ позволяет достичь полного восстановления антеградного кровотока 3 степени по TIMI (основной показатель восстановления реперфузии) в 70–90% случаев, а также стабилизирует атеросклеротическую бляшку, что

приводит к уменьшению вероятности возврата ишемии с риском развития повторного ИМ [114, 136, 142, 199].

Впервые в 1958 г. F.M. Sones выполнил коронарографию и зафиксировал это на пленку [171], а в 1980 г. Marcus DeWood путем проведения коронароангиографии пациентам (n=517) в первые 24 часа от начала ИМ получил первые весомые доказательства взаимосвязи коронарного тромбоза и ИМ [93]. В конце 1990-х гг. результаты исследования MATE и анализ результатов трайла MITRA доказали преимущество первичной ангиопластики у пациентов с ОКС с подъемом ST перед отсутствием реперфузионной терапии [92, 194, 195]. В это же время проводился ряд исследований эффективности ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемом ST и кардиогенным шоком. По данным исследований SHOCK, SMASH и регистра NMRI-2 выявлено преимущество раннего ПЧКВ у пациентов с ОИМпСТ и кардиогенном шоком по сравнению с тромболизисом [117, 124, 177, 180].

Исследование SHOCK (1993–1998), проведенное в 30 центрах США и Канады включало 302 больных с истинным кардиогенным шоком. Рандомизированные больные были разделены на 2 группы: интенсивного медикаментозного лечения (n=150) и ранней реваскуляризации (n=152). Больные этих групп получали терапию инотропными препаратами в 99%, внутриаортальной баллонной контрапульсации в 86% и тромболитиками в 63% и 49% случаях, соответственно. Во второй группе у 97% больных была проведена экстренная коронарная ангиография и в 87% случаев достигнута ранняя реваскуляризация (внутрикоронарное вмешательство – 64%, хирургическое – 36%).

Летальность в группе медикаментозного лечения к 30 дню ИМ составила 56%, а в группе ранней реваскуляризации 46,7%. К 6 месяцу болезни существенно снизился уровень летальности во 2 группе: 63% против 50% соответственно и эти различия сохранялись до 12 месяца болезни.

Согласно данным, полученным при анализе эффективности ведения больных ИМ с КШ, выживаемость больных оказалась лучше в случаях

реваскуляризации почти во всех подгруппах. Исключение составили только больные старше 75 лет и женщины, у которых медикаментозное лечение оказалось предпочтительным. Таким образом, можно предположить, что проведение ранней реваскуляризации у больных ИМ с КШ, способствует восстановлению функции гибернированного миокарда, что приводит к значительному снижению летальности у этих пациентов.

Нельзя не отметить, что в исследовании SHOCK 55% больных с КШ транспортированы из стационаров в специализированные центры с возможностью проведения ЧКВ, для выполнения инвазивного вмешательства. Такая тактика ведения больных с КШ наиболее перспективна и в России.

В результате энтузиазма по поводу первичного ЧКВ возникла концепция об экстренном переводе пациентов с ИМ с подъемом ST в больницы с возможностью проведения ЧКВ для выполнения первичной ангиопластики с возможным стентированием КА и что это является более предпочтительным, чем проведение тромболитической терапии в обычной больнице [173, 196, 200].

В результате транспортировки пациента в больницу с возможностью проведения ПЧКВ возможно увеличение времени «от двери до баллона» более чем на 60 минут, что может «свести на нет» преимущество первичного ЧКВ над экстренным выполнением ТЛТ [144]. По данным регистра NRMІ исследователи выявили зависимость смертности от времени отсрочки проведения первичного ЧКВ и ТЛТ [81, 147], а также установили тенденции в отсрочке проведения инвазивных процедур [145, 161].

За последние годы сравнению результатов применения ПЧКВ и ТЛТ посвящено более 23 рандомизированных исследований, в которых приняли участие более 7 тысяч пациентов [55, 56, 59, 66, 77, 91, 108, 109, 114, 115, 116, 124, 138, 157, 158, 166, 186, 190, 191, 198, 199].

Метаанализ этих исследований показал, что первичное ЧКВ способствует более низкому уровню госпитальной летальности (7% против 9%,  $p=0,0002$ ), снижает риск повторного ИМ (3% против 7%,  $p=0,0003$ ) и инсульта (0,05% против 1%,  $p=0,0001$ ) по сравнению с фибринолитической терапией [128]. При этом

летальность при сочетании стентирования и тромболизиса выше летальности при проведении ПЧКВ (6 и 3,8 % соответственно,  $p = 0,0003$ ) [1].

Во многих клинических исследованиях, сравнивающих клинические эффекты проведения тромболизиса и ПЧКВ, пациенты 75 лет и старше не включались. По данным ряда исследований, включающих геронтологических пациентов, был сделан вывод, что у данной категории пациентов предпочтительно проведение первичного ЧКВ, вследствие снижения смертности и ИМ. В частности, в исследовании GUSTO-IIb подтверждено снижение 30-дневной смертности при проведении ПЧКВ по сравнению с ТЛТ в старшей возрастной группе (70 лет и старше;  $n=300$ ). В исследовании DANAMI-2, также было выявлено существенное снижение 30-дневной смертности, ИМ или инсульта в пожилом возрасте ( $>63$  лет). Подобные результаты были получены в исследовании TIMI [160].

В метаанализе PCAT (1989–1996 гг.), ( $n=2635$ ), объединяющего 11 рандомизированных исследований по сравнению результатов лечения ПЧКВ и ТЛТ, было показано преимущество ПЧКВ в снижении 30-дневной смертности (13,3% против 23,6%;  $p<0,05$ ) среди пациентов пожилого и старческого возраста (70 лет и старше;  $n=640$ ). Абсолютное преимущество ПЧКВ наблюдалось у пациентов высокого риска. Также был выявлен низкий риск развития геморрагического инсульта у данной группы пациентов ( $OR=0,34$ ;  $p=0,009$ ). Исследование PCAT-2, включающее 22 рандомизированных трайла, также подтвердило преимущество ПЧКВ перед ТЛТ у пациентов старше 65 лет, поступивших в стационар через 2 часа после развития приступа. Также было выявлено увеличение смертности с возрастом от 1% в 65 лет до 6,9% у пациентов 85 лет и старше.

В России частота применения первичного ЧКВ невелика, это связано с недоступностью круглосуточной экстренной ангиопластики, так как только в медицинских центрах крупных городов имеется возможность ее проведения.

По данным Российского регистра ОКС (РЕКОРД) выявлена существенная временная задержка от первичного медицинского контакта (ПМК) до начала

реперфузионной терапии, в т.ч. до механической реканализации. Из-за этого в большинстве случаев проведение ЧКВ невозможно в сроки, рекомендованные руководствами по лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST.

Временные задержки обусловлены поздним обращением пациентов, проблемами транспортировки по городу и несовершенством логистики в стационарах России. Врач СМП, предполагая наличие возможности существенной временной задержки от ПМК до ЧКВ и при отсутствии противопоказаний к ТЛТ должен выбрать фармако-инвазивный метод как стратегию реперфузии и начать ее непосредственно на догоспитальном этапе.

В реальной клинической практике наиболее доступным методом реперфузии ИСКА остается ТЛТ, несмотря на имеющиеся данные о преимуществе первичного ЧКВ. Зачастую это связано с невозможностью транспортировки больного в оптимальном временном промежутке в лечебное учреждение, в котором возможно проведение ЧКВ [20]. Однако, при поступлении больного в стационар с возможностью выполнения первичного ЧКВ предпочтение в выборе метода лечения должно отдаваться в пользу ЧКВ, как методу наиболее эффективному в снижении летальности [52, 129].

#### **Преимущества первичного ЧКВ перед ТЛТ:**

1. Самое эффективное восстановление проходимости коронарных артерий (95–98%).
2. Более редкое развитие ранних и поздних повторных окклюзий коронарных артерий.
3. Меньшая частота развития геморрагических осложнений, в т.ч. внутричерепных кровоизлияний.
4. Возможность проведения при относительных и абсолютных противопоказаниях к ТЛТ.

### **Недостатки ПЧКВ:**

1. Экономические и организационные сложности, приводящие к временной задержке (транспортировка пациента в инвазивный центр и подготовкой к операции).
2. Высокая стоимость ЧКВ.

### **1.8 Фармако-инвазивная стратегия**

Фармакоинвазивная стратегия – это комбинированный подход, включающий проведение тромболиза с последующим ЧКВ.

С конца 1980-х гг., эпохи баллонной дилатации, велись исследования по изучению ФИС, которые показали неэффективность такого метода лечения по сравнению с фибринолизом [160, 169, 190]. Вероятно это было связано с устаревшими к настоящему времени схемами противотромботической терапии и отсутствием стентов. Однако, ситуация изменилась с внедрения в клиническую практику стентов, потому как выполнение только баллонной ангиопластики приводило к увеличению частоты реокклюзии ИСКА [65].

По результатам 1 месячного французского исследования Fast-MI 2005 года, включавшим 1714 пациентов ИМпST, были выявлены сопоставимые результаты госпитальной летальности и смертности через год в группах больных с ФИС и ПЧКВ. Госпитальная летальность при ПЧКВ 5,0% против 4,3% при ТЛТ. Годичная выживаемость составила: 93,8% в группе ТЛТ против 93,3% в группе ПЧКВ соответственно (отношение рисков – 0,94;  $p=0,80$ ). Пациентам проводилась ТЛТ в 29% всех случаев, из них 70% получали фибринолитик в течение первых 3 часов от начала симптомов ИМпST. В течение первых суток от проведения ТЛТ ЧКВ проводилось в 58% случаев. Больных после ТЛТ, которым в течение госпитального периода выполнялась ЧКВ, было 84%. Т.е. большая часть больных подверглась ранней ФИС. Авторами исследования сделаны выводы о том, что в случае отсутствия возможности выполнения экстренного ПЧКВ, стратегий выбора должна стать фармако-инвазивная методика, которая позволяет получить

такие же результаты как и при ПЧКВ. Однако данное исследование не являлось рандомизированным.

В 2006 году J.P. Collet с соавторами выполнили метаанализ 15 исследований по оценке ЧКВ после проведенной ТЛТ. Данные анализа показали что ЧКВ, проведенное в течение первых суток после тромболизиса, приводит к недостоверному снижению летальности в сравнении с отсроченной (позднее 24 часов) или выполненной при возобновлении ишемии миокарда ЧКВ: 3,8% против 6,7% ( $p=0,07$ ) и двукратному уменьшению комбинированной конечной точки: смерти + рецидива ИМ: 7,5% против 13,2% ( $p=0,0067$ ). Также выявлено, что при выполнении ЧКВ в кратчайшие сроки от проведенного тромболизиса (ранее 3-х часов) достоверно увеличивается частота рецидивов ИМ: 5% против 3% ( $p=0,013$ ), в сравнении с ПЧКВ, без значительного влияния на летальность: 0,92% против 1,83% ( $p=0,13$ ) [88].

Также в 2006 году Keeley с соавторами провели метаанализ 17 исследований [129]. Из них в 9 применялись только ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, в 6 – фибринолитик, в 2-х – тромболитик в сочетании с ингибиторами GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов [2]. Во всех исследованиях сравнивалось «облегченное» ЧКВ с первичным ЧКВ. У пациентов после фибринолитической терапии, но перед началом «облегченного» ЧКВ кровотоков в ИСКА в 64% случаев был 3 степени по шкале TIMI, а в группе первичного ЧКВ только в 28% случаев, соответственно. Несмотря на полученные данные об эффективности стратегии «облегченного» ЧКВ, не было выявлено его преимущества в сокращении объема некроза миокарда или улучшения исходов. Наоборот, в исследовании ASSENT-4 госпитальная летальность была статистически значимо выше при облегченном ЧКВ 6% против 3% ( $p=0,01$ ) в группе ПЧКВ, в связи с чем это исследование было досрочно прекращено комитетом по мониторингу данных и безопасности. Повышенная летальность наблюдалась за счет высокой частоты геморрагического инсульта 1,8% против 0% ( $p=0,0037$ ). При анализе данных пациентов, которым фибринолиз проводился на

ДГЭ, т.е. с увеличенным временем между проведением ТЛТ и ЧКВ, летальность не отличалась с группой с ПЧКВ: 3,1% против 3,7% [20, 150].

Основываясь на исследование ASSENT-4 [148] в рекомендациях ACC/АНА от 2007 года [61] «облегченное» ЧКВ как метод лечения признавался опасным.

В 2009 году в американских рекомендациях ACC/АНА/SCAI стратегия неотложного ЧКВ после первичной тромболитической терапии обозначается фармако-инвазивным подходом [135]. Сравнение ФИС проводилось со стандартным лечением, которое выполнялось после проведения ТЛТ (спасительное ЧКВ или ишемия-обусловленное ЧКВ или неинвазивное лечение). Так, в исследовании CARESS-in-AMI (2008г) [199], фармакологическая терапия включала гепарин, комбинацию половинной дозы ретеплазы и ингибитора GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. А в исследованиях TRANSFER-AMI (2009) [129] и NORDSTEMI (2010) [184], фармакологическая терапия включала полную дозу тенектеплазы, аспирин, клопидогрел, гепарин. Исследования CARESS-in-AMI и TRANSFER-AMI выполнялись в группе больных ИМпСТ высокого риска, тогда как в NORDSTEMI были включены больные различной степени риска. Было доказано преимущество ФИС по комбинированной конечной точке (смерть+повторный ИМ+рецидивирующая ишемия) в основном за счет повторного ИМ и рецидива ишемии [76, 84, 94].

Данные 10 рандомизированных исследований [63, 64, 76, 84, 94, 101, 102, 139, 164, 182], в которых отсроченное ЧКВ проводилось после тромболиза, показали что проведение отсроченного ЧКВ после тромболизиса достоверно снижает процент пациентов, достигших конечной точки (летальные исходы, повторные инфаркты миокарда) [76]. Все исследования имели группу контроля, включающую в себя пациентов, которым проводили ЧКВ позднее 1-х суток от начала заболевания или которым после тромболизиса проводилась консервативная терапия. Также во всех исследованиях наблюдалось статистически недостоверное увеличение количества кровотечений в группе ЧКВ [20].

Исследования GRACIA 2 и WEST [63, 101, 102] показали, что по эффективности ФИС как метод лечения превосходит метод ПЧКВ, особенно при большой временной задержке транспортировки больного при проведении ЧКВ, что также подтверждено исследованием NORDISTEMI и регистром FAST-MI [89, 155] и отражено в современных клинических рекомендациях.

Результаты последнего крупного международного открытого рандомизированного исследования STREAM (2013г) выявили равнозначность стратегии первичного ЧКВ и фармако-инвазивной стратегии в лечении пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в течение 3-х часов от начала заболевания при невозможности выполнить экстренное ЧКВ в течение 1-го часа от первого медицинского контакта [64].

В это исследование было включено 1892 пациента с ОКС с подъёмом ST в течение первых 3-х часов от начала заболевания и которым проведение ПЧКВ в течение первого часа от ПМК было невозможно. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: группу ПЧКВ и группу догоспитальной ТЛТ болюсом тенектеплазы (у лиц 75 лет и старше уменьшили дозу во время проведения исследования в 2 раза) с последующим спасительным или отсроченным ЧКВ через 6–24 часа. Всем пациентам перед транспортировкой в стационар с возможностью проведения ЧКВ одинаково назначался клопидогрел в нагрузочной дозе (такая насыщающая доза не применялась у больных 75 лет или старше) и внутривенным болюсом эноксапарина ( у больных 75 лет или старше болюс эноксапарина не применялся). Первичная конечная точка, которая включала комбинированный показатель общей смертности, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность или реинфаркт в течение 30 дней после рандомизации, между группами не различалась и составила 12,4% против 14,3% в группе ПЧКВ и ФИС соответственно. В группе ФИС в 36,3% всех случаев проводилась спасительная ангиопластика. Отсроченное ЧКВ выполнялось в среднем через 17 часов после рандомизации. При начале набора материала было выявлено увеличение количества внутричерепных кровоизлияний 1,0 против 0,2% ( $p=0,04$ ) в основном у лиц  $>75$  лет при проведении тромболизиса в полной дозе.

После снижения дозы теноктеплазы в 2 раза, в соответствии с поправкой к протоколу, не было зарегистрировано ни одного случая внутримозгового кровоизлияния у лиц данного возраста и количество внутримозговых кровоизлияний составило 0,5% против 0,3% ( $p=0,45$ ). При этом частота других геморрагических осложнений между группами не различалась. Медиана времени до реперфузии составляла 100 минут в группе ФИС и 178 минут в группе ПЧКВ, что в среднем короче на 1 час, чем в исследовании DANAMI (в котором выявлено преимущество ЧКВ перед внутримозговым тромболитическим лечением) [59].

В связи с отсутствием преимуществ по эффективности и увеличением числа внутримозговых кровоизлияний в группе ФИС [97], по последним рекомендациям ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда от 2014 года повышенное внимание должно уделяться улучшению временных интервалов ЧКВ при оказании помощи больным с ИМпСТ [33].

Во многих отечественных и зарубежных регистрах острых коронарных синдромов показана существенная временная задержка до реперфузионных мероприятий [31, 89, 145]. Именно поэтому метод фармако-инвазивной реперфузии в России в большинстве случаев представляется наиболее оптимальным, а иногда и единственным доступным способом лечения ИМпСТ.

Основываясь на результатах этих исследований в руководстве по ведению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST Европейского Общества Кардиологов (2012) преимущество отдано первичному ЧКВ. Только при отсутствии возможности ее выполнения в течение 120 минут от первого медицинского контакта, стратегией реперфузии должна быть выбрана ТЛТ, которая может быть начата на ДГЭ, с последующей спасительной или подготовленной ангиопластикой [172, 183].

В текущих рекомендациях Американской Коллегии Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца признается равноценность этих двух стратегий в течение первых 3 ч с начала развития симптомов [54]. Далее пациентов высокого риска с проводимой тромболитической терапией

рекомендовано переводить в лечебные учреждения с возможностью выполнения ЧКВ [135].

Фармакоинвазивному методу реперфузии ИСКА нужно отдавать предпочтение тогда, когда проведение первичного ЧКВ сопряжено с большими и неприемлемыми временными задержками, как методу увеличивающему терапевтическое «окно» для проведения ЧКВ после ТЛТ. Вопрос о комбинировании 2-х стратегий реперфузии у больных ИМпСТ остается открытым в тех регионах Российской Федерации, где проведение экстренного первичного ЧКВ невозможно, т.е. в большинстве российских регионов [20].

### **1.9 ЧКВ после ТЛТ у больных старшей возрастной группы**

Согласно современным клиническим рекомендация всем больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после успешной тромболитической терапии необходимо проводить коронарную ангиографию и по показаниям – чрескожное коронарное вмешательство [33]. Но в исследования, на которых основаны эти рекомендации, больные старшей возрастной группы включаются, как правило, в значительно меньшей пропорции, по сравнению с их долей в общей популяции больных [58, 121, 134]. Как следствие, летальность больных в наблюдательных исследованиях (регистрах) значительно выше, чем в рандомизированных исследованиях. Поэтому эти рекомендации в отношении больных старческого возраста менее убедительны, чем для более молодых пациентов.

С одной стороны, опубликованы данные, что полное выполнение рекомендаций по фармакоинвазивной реперфузии улучшает прогноз даже у пациентов  $\geq 85$  лет [179]. С другой стороны, существуют и противоположные данные. В дополнительном анализе исследования TRANSFER-AMI больные были разделены в зависимости от риска летального исхода по шкале GRACE на момент госпитализации [193]. Группу низкого/умеренного риска составили больные с риском  $< 5\%$ , высокого риска –  $\geq 5\%$ . Оказалось, что если в группе низкого/умеренного риска фармако-инвазивная стратегия реперфузии уменьшила

частоту комбинированной конечной точки: 2,9% против 8,1% ( $P < 0,001$ ), то в группе высокого риска рутинное выполнение ЧКВ после тромболизиса ухудшило результаты: 27,8% против 13,8% ( $P = 0,025$ ), и такое различие сохранялось в течение 1 года. Одним из главных критериев в шкале GRACE является возраст. В группе низкого/умеренного риска средний возраст составил 55 лет, а в группе высокого риска – 75 лет. Исходя из такого результата, у пациентов старшей возрастной группы проведение рутинного ЧКВ после тромболизиса, особенно с признаками реперфузии ИСКА, может быть неоправданным.

Поэтому актуальной является задача по изучению эффективности и безопасности рутинного выполнения ЧКВ после ТЛТ с косвенными признаками коронарной реперфузии у больных  $\geq 75$  лет.

## **2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Протокол исследования: дизайн исследования, критерии включения в исследование, распределение больных по группам, клиническая характеристика групп**

Работа является ретроспективной и представляет собой историческое когортное исследование проводимое путем сплошной выборки историй болезни согласно протоколу. Проанализировано 575 историй болезней пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии (г. Томск) в 2010–2014 годах.

Наша работа состояла из 2-х частей: первая часть была посвящена анализу 450 историй болезней пациентов, с острым ИМпСТ, с реперфузионными мероприятиями пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми пациентами, поступившими в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии (г. Томск) в 2011–2012 годах.

Дизайн исследования: историческое когортное исследование методом формирования параллельных групп сравнения, представлен на рисунке 1.

Критериями включения в исследование были:

- 1) больные с признаками острого ИМпСТ согласно критериям ВОЗ, с реперфузионными мероприятиями;
- 2) поступление до 12 часов от начала ОИМ.

Критериями исключения из исследования были имеющиеся при поступлении:

Агональное состояние, рефрактерный кардиогенный шок, сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее года.

Во второй части работы анализу подверглись 244 истории болезни пациентов  $\geq 75$  лет с ОИМпСТ и с реперфузионными мероприятиями, поступившие в отделение неотложной кардиологии (руководитель отделения – д.м.н., профессор В.А. Марков) НИИ кардиологии, г. Томск (директор – академик РАМН Р.С. Карпов) в период 2010–2014 гг.

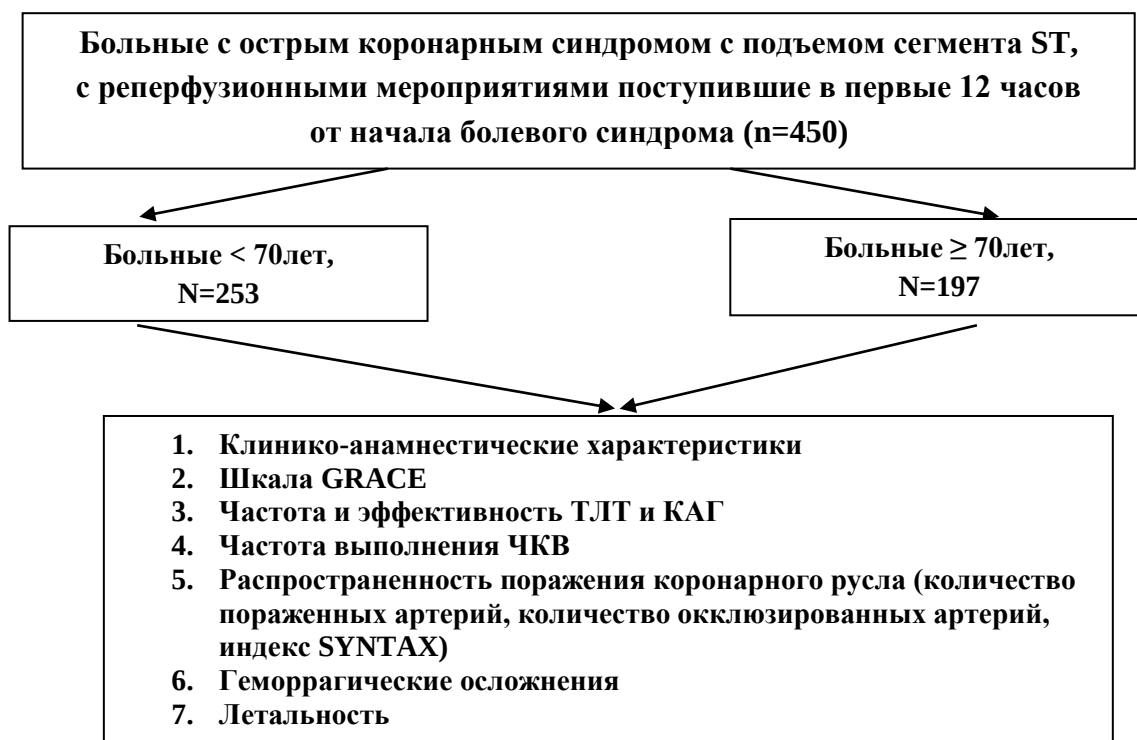


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Дизайн исследования: историческое когортное исследование методом формирования параллельных групп сравнения, представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст 75 лет и более;
- 2) признаки ОИМ с подъемом ST согласно критериям ВОЗ;
- 3) поступление до 12 часов от начала ОИМ.

Критериями исключения из исследования были имеющиеся при поступлении:

Агональное состояние, рефрактерный кардиогенный шок, сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее года.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НИИ Кардиологии.

Диагноз острого ИМпST выставлялся на основе Third Universal Definition of Myocardial Infarction- универсального определения инфаркта миокарда [176]: выявление повышения и последующего снижения уровня сердечных биомаркеров (МВ-фракции креатинфосфокиназы и тропонина I), изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде подъема сегмента ST в двух и более последовательных отведениях, который оценивается на уровне точки J и составляет  $\geq 0,2$  мВ у мужчин или  $\geq 0,15$  мВ у женщин в отведениях V2-V3 и/или  $\geq 0,1$  мВ в других отведениях (при отсутствии блокады левой ножки пучка Гиса и гипертрофии левого желудочка) [43].

Эффективность ТЛТ оценивалась по косвенным признакам реперфузии ИСКА: уменьшение подъема сегмента ST  $\geq 50\%$  от исходного в информативных отведениях через 90 минут от начала ТЛТ [9].

Все пациенты, при отсутствии противопоказаний, получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ от 2007 года [28].

## 2.2 Методика исследования

Для сравнения групп пациентов с разными стратегиями реперфузии анализировались следующие клиничко-анамнестические характеристики: возраст, пол, стаж ИБС, наличие ранее перенесенного ИМ, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, время от начала заболевания до начала ТЛТ, время от начала заболевания до первичного ЧКВ, время от начала ТЛТ до спасительного или отсроченного ЧКВ, продолжительность ишемии миокарда, функциональный класс острой левожелудочковой недостаточности, максимальный за период госпитализации по классификации Т. Killip (1967), наличие острой аневризмы сердца, реперфузионные нарушения ритма сердца, функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации NYHA (1994) в конце госпитализации, наличия рецидивов ишемии, рецидивов инфаркта миокарда, развитие острой сердечной недостаточности, развитие острой аневризмы ЛЖ, длительность госпитализации, госпитальная летальность и ее причины, отдаленная летальность и ее причины за 12 месяцев после начала ИМ, ФВ в В-режиме, согласно описаниям ультразвукового исследования сердца, проведенного в среднем на 2–4-е сутки госпитализации. Для оценки степени перфузии коронарной артерии по классификации TIMI и анализа поражения коронарного русла (ИСКА, многососудистое поражение) использовались данные контрастной КАГ.

Основная масса показателей была взята из историй болезней архива НИИ кардиологии. Часть показателей была взята из базы данных «Регистр острого инфаркта миокарда» г. Томска, находящейся в ведении отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии (руководитель научно-консультативного отдела д.м.н., профессор А.А. Гарганеева).

## 2.3 Критерии клинико-анамнестических характеристик

Основной конечной точкой считалась госпитальная летальность, а дополнительными критериями – клиническое течение ИМ.

Клиническое течение ИМ оценивалось по данным общепринятых методов исследования: физикального, рентгенологического, электро-, и эхокардиографического и лабораторных.

Оценивали и определяли следующие клинические параметры:

1) клинико-демографические параметры, факторы риска коронарного атеросклероза (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, дислиппротеидемия,  $\text{ИМТ} = \text{масса тела(кг)}/\text{рост(м)}^2$ . Показатель менее 25 кг/м считали физиологическим, значения ИМТ в пределах 25–29,9 кг/м расценивали как избыточную массу тела, повышение индекса от 30 до 34,9 кг/м – ожирение I стадии, при величине 35–39,9 кг/м – ожирение II стадии, 40 кг/м и более – ожирение III стадии (ВОЗ, 1999));

2) тяжесть острой сердечной недостаточности при поступлении в палату интенсивной терапии и во время госпитального периода наблюдения оценивали по классификации Т. Killip (I – без признаков недостаточности кровообращения, II – наличие влажных хрипов билатерально в нижних отделах легких и/или ритм галопа, III – наличие влажных хрипов над  $>2/3$  поверхности легких (отек легких), IV – кардиогенный шок) [131];

3) тяжесть ХСН определяли при выписке больных из стационара по критериям функциональных классов Нью-Йоркской ассоциации сердца: I ФК – легкое ограничение физической активности, обычная нагрузка не вызывает усталости, одышки, сердцебиения, II ФК – обычная физическая активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, III ФК – значительное ограничение физической активности, IV ФК – минимальное выполнение физической нагрузки вызывает дискомфорт [42, 29].

4) риск неблагоприятных событий оценивался при помощи шкалы риска GRACE [113];

5) неблагоприятные коронарные события оценивали по развитию рецидивов инфарктов миокарда и эпизодов нестабильной стенокардии (рецидив ишемии) в течение всего госпитального периода:

– повторный инфаркт миокарда оценивался на основании ЭКГ и уровней сердечных ферментов /маркеров некроза, указывающих на реинфарцирование (повторные признаки и симптомы ишемии в покое, сопровождающиеся новыми или повторными подъемами ST-сегмента  $\geq 0,1$  мВ минимум в двух смежных отведениях, длящимися  $\geq 30$  мин, новые зубцы Q (по Критериям Minnesota) в двух и более отведениях и/или биохимическое/ по ферментам свидетельство реинфарцирования: повторный подъем КФК-МВ или тропонина I выше верхней границы нормы и увеличение  $\geq 50\%$  от предыдущего значения;

– рецидив ишемии определялся как появление симптомов ишемии с отклонениями ST или явная инверсия зубца T, персистирующая минимум 10 мин, несмотря на медикаментозное лечение в стационаре и не соответствующая диагнозу инфаркта;

6) острое нарушение мозгового кровообращения ОНМК – у больных с появившимся новым неврологическим дефицитом, диагностированным неврологом;

7) летальные исходы от всех причин (в случае смерти пациента, дата и причина смерти регистрировались за госпитальный период);

8) кардиогенный шок оценивался на основании уровня систолического артериального давления  $< 90$  мм рт. ст. в течение не менее 30 мин (или необходимости поддерживающих мер для сохранения систолического артериального давления  $> 90$  мм рт. ст.) при частоте сердечных сокращений  $> 60$  ударов/мин в ассоциации с признаками терминальной гипоперфузии органа (холодные конечности, сниженного выделения мочи  $< 20$  мл/ч и/или спутанности сознания) [29].

9) развитие осложнений инфаркта миокарда (сердечной недостаточности, аневризмы сердца) определяли на основании общепринятых критериев;

10) тяжесть геморрагических осложнений оценивалась по классификации TIMI [28]:

Большое кровотечение – внутричерепное кровоизлияние, или снижение концентрации гемоглобина  $\geq 5$  г/дл (50 г/л), или снижение гематокрита  $\geq 15\%$ .

Умеренное кровотечение – установленные источники кровопотери: снижение концентрации гемоглобина  $\geq 3$  г/дл (30 г/л), или снижение гематокрита  $\geq 10\%$ .

Неустановленные источники кровопотери: снижение концентрации гемоглобина  $\geq 4$  г/дл (40 г/л), или снижение гематокрита  $\geq 12\%$ .

Минимальное кровотечение – любые клинически явные признаки кровотечения, связанные со снижением концентрации гемоглобина  $< 3$  г/дл (30 г/л), или снижение гематокрита  $< 9\%$ .

#### **Определение площади некроза миокарда**

Электрокардиограмму в 12 общепринятых отведениях регистрировали на аппарате ECG-9020K Nihon Kohden Corporation (Япония). Площадь некроза миокарда определяли методом подсчета индекса QRS в 12 стандартных отведениях ЭКГ по Selvester code в модификации Wagner G.S. и соавторов [187].

#### **Ультразвуковое исследование сердца**

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли в первый или второй день госпитализации и затем в среднем на 10–14-е сутки госпитализации в трех группах. Исследования проводили на ультразвуковой системе Philips EnVisor Ultrasound System.

ЭхоКГ выполнялась в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии [165], а также по стандартным методикам, изложенным в руководствах по эхокардиографии [44, 51].

Оценивали показатели глобальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [51], в т.ч. фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} * 100\%.$$

Анализируя локальную сократимость, руководствовались рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии [165]. Использовали стандартные

доступы и позиции 16-сегментной модели ЛЖ. Сократимость каждого сегмента оценивали как нормокинез, гипокинез, акинез и дискинез.

### **Селективная коронароангиография**

Пациентам второй и третьей групп, проводилось ангиографическое исследование по единой схеме на ангиографическом комплексе «Coroscor» фирмы «Siemens» (Германия) и компьютерной системе «АСОМ» той же фирмы.

Исследование проводили сотрудники отделения рентгенангиохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (рук. отделения – д.м.н. А.Л. Крылов).

Под местной новокаиновой блокадой пунктировали бедренную артерию по Сельдингеру. Многопроеекционную правую, затем левую коронарографию и левую вентрикулографию проводили по методике М. Judkins (1967) с введением катетера через бедренную артерию в полость ЛЖ. При исследовании применяли контрастное вещество – ксенетикс. Стенозирующий атеросклероз регистрировался при наличии сужения просвета коронарной артерии на 50% и более. При наличии окклюзии или гемодинамически значимого стеноза ИСКА выполняли механическую реканализацию, баллонную ангиопластику (БАП) и стентирование ИСКА.

Выделяли три типа кровоснабжения сердца: правый, левый и сбалансированный. Наличие атеросклеротического поражения определяли в следующих артериях и их ветвях: ствол левой коронарной артерии (ЛКА); передняя нисходящая артерия (ПНА) и ее диагональная ветвь (I ДА); огибающая артерия (ОА) и ее ветвь: ветвь тупого края (ВТК); правая коронарная артерия (ПКА).

Степень восстановления коронарного кровотока оценивалась в соответствии с общепринятой шкалой TIMI:

TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока;

TIMI 1 – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии;

TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла;

TIMI 3 – нормальный кровоток.

Феномен «no-reflow» диагностировали визуально во время ЧКВ по недостаточной миокардиальной перфузии (MBG 0-3) на фоне полностью восстановленного кровотока (TIMI 3). Миокардиальная микроциркуляция определялась в соответствии с общепринятой классификацией:

- MBG 0 – отсутствие перфузии миокарда;
- MBG 1 – перфузия регистрируется во время введения контраста, но немедленно исчезает после вымывания контраста из ствола коронарной артерии;
- MBG 2 – перфузия регистрируется во время введения контраста и на протяжении  $< 3$  сердечных сокращений после вымывания контраста из ствола коронарной артерии;
- MBG 3 – перфузия регистрируется во время введения контраста и на протяжении  $> 3$  сердечных сокращений после вымывания контраста из ствола коронарной артерии, но успевает исчезнуть до нового введения контрастного вещества;
- MBG 4 – перфузия отмечается на протяжении достаточно длительного периода времени и не успевает полностью исчезнуть до нового введения контрастного вещества;
- MBG 0 соответствовал феномену «no-reflow».

Первичными критериями оценки (конечными точками) являлись следующие документированные события: смерть от всех причин, рецидивирующий ИМ, рецидивирующая ишемия миокарда, инсульт, кардиогенный шок в исходе лечения, развитие сердечной недостаточности.

Вторичный критерий оценки – безопасность лечения. Основным признаком этого критерия являлись кровотечения в соответствии с классификацией группы TIMI (1988) и синдром «no-reflow».

## 2.4 Статистические методы анализа

В результате обработки историй болезни полученный фактический материал в виде качественных и количественных клинических и инструментальных признаков регистрировался согласно протоколу и составил компьютерную базу данных. Для создания базы данных использовался редактор MS Excel 7.0.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ «STASTICA for Windows 8.0».

Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели представлялись в виде  $Me (25-75\%Q)$ , где  $Me$  – медианное значение показателя, а  $(25-75\%Q)$  – интерквартильный разброс. Межгрупповые различия оценивались при помощи  $U$  критерия Манна – Уитни. Для оценки различий в динамике показателя внутри группы применялся  $W$  критерий Вилкоксона. В случае, когда количество независимых групп было более двух, первоначально применялся критерий Краскела – Уоллиса, и лишь при получении статистически значимого различия проводились дальнейшие попарные сравнения. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот ( $n$ ) – число объектов с одинаковым значением признака и долей (%). Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовали с применением теста хи-квадрат либо точного теста Фишера для таблиц  $2 \times 2$  при ожидаемом значении в ячейке таблицы  $< 5$ . Анализ времени наступления событий выполнялся методом Каплана – Маейера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Результаты сравнительного исследования пациентов с ОКС с подъемом ST в группах $\geq 70$ лет и $< 70$ лет

В первой части работы все больные были разделены на 2 основные группы: 1-я группа – больные 70 лет и старше ( $n=197$ ), 2-я группа – больные до 70 лет ( $n=253$ ). Критериями включения в исследование были больные, поступившие в первые 12 часов от начала ОИМ с признаками ОИМп ST и с реперфузионными мероприятиями. Критериями исключения из исследования были больные, поступившие в агональном состоянии, с рефрактерным кардиогенным шоком, с сопутствующими заболеваниями с ожидаемой продолжительностью жизни менее года. Клинико-анамнестическая характеристика групп приведена в таблице 1.

В результате исследования было выявлено, что больные  $\geq 70$  лет по большинству клинико-анамнестических характеристик на момент поступления в отделение, были значительно тяжелее, чем больные  $< 70$  лет. Средний возраст пациентов обоих полов составил  $76,3 \pm 4,5$  г. в группе  $\geq 70$  лет и  $55,3 \pm 7,7$  в группе  $< 70$  лет ( $p<0,05$ ). Женский пол в старшей возрастной группе был преобладающим 58%, против 22% в группе  $< 70$  лет ( $p<0,05$ ).

В первой группе чаще регистрировались факторы риска: гипертоническая болезнь 96% против 83% ( $p<0,05$ ), хроническая почечная недостаточность (ХПН): 32% против 9% ( $p<0,05$ ), СД 2 типа: 36% против 18% ( $p<0,05$ ), также чаще больные уже имели ПИКС: 32% против 17% ( $p<0,05$ ). Однако такой фактор риска ИБС как курение в группе  $< 70$  лет был значительно выше показателя в старшей возрастной группе: 69% против 18% ( $p<0,05$ ). По другим факторам риска ИБС, таких как дислипидемия и ожирение статистически достоверных различий получено не было. Передний и задний ИМ встречались практически с одинаковой частотой в группах, а циркулярный в 2,5 раза чаще встречался в старшей возрастной группе ( $p<0,05$ ). Интегральный риск летального исхода Grace у больных 1 группы был выше в 5 раз: 10% против 2% ( $p<0,001$ ). Время от начала ангинозного приступа до госпитализации, между группами не различалась и составила 2,5 часа.

Таблица 1 – Клинико-анамнестические характеристики больных на момент поступления

| Показатель                                                      | 1 гр.<br>Больные $\geq 70$ лет<br>(n=197) | 2 гр.<br>Больные $< 70$ лет<br>(n=253) | P         |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|-----------|
| Средний возраст, лет                                            | 76,3 $\pm$ 4,5                            | 55,3 $\pm$ 7,7                         | –         |
| Мужчины/женщины (%)                                             | 42/58                                     | 78/22                                  | $< 0,05$  |
| Гипертоническая болезнь (%)                                     | 96                                        | 83                                     | $< 0,05$  |
| Хроническая почечная недостаточность (%)                        | 32                                        | 9                                      | $< 0,05$  |
| Курение (%)                                                     | 18                                        | 69                                     | $< 0,05$  |
| Сахарный диабет (%)                                             | 36                                        | 18                                     | $< 0,05$  |
| Ожирение (%)                                                    | 33                                        | 36                                     | Нд        |
| Дислипидемия (%)                                                | 72,1                                      | 75,5                                   | Нд        |
| Локализация ИМ:                                                 |                                           |                                        |           |
| Передний (%)                                                    | 47                                        | 44                                     | Нд        |
| Задний (%)                                                      | 43                                        | 52                                     | Нд        |
| Циркулярный (%)                                                 | 10                                        | 4                                      | $< 0,05$  |
| ПИКС (%)                                                        | 32                                        | 17                                     | $< 0,05$  |
| Острая сердечная недостаточность при поступлении по KILLIP (%): |                                           |                                        |           |
| I                                                               | 49                                        | 76                                     | Нд        |
| II                                                              | 23                                        | 10                                     | Нд        |
| III                                                             | 12                                        | 6                                      | Нд        |
| IV                                                              | 16                                        | 8                                      | $< 0,05$  |
| Время от начала ангинозного приступа до поступления (мин)       | 165 (120–288)                             | 160 (120–240)                          | Нд        |
| Индекс GRACE (%)                                                | 10 (5–18)                                 | 2 (1–6)                                | $< 0,001$ |

### 3.1.1 Характеристика коронарного русла по данным коронарной ангиографии

Более тяжелое поражение коронарного русла наблюдалось в группе больных  $\geq 70$  лет, что проявилось высоким индексом SYNTAX 22 (13–29) против 14 (8–22) во 2 группе ( $p < 0,001$ ) и высокой частотой трехсосудистого поражения коронарных артерий: 75% против 53% (нд) (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика коронарного русла по данным коронарной ангиографии

| Показатель                   | 1 гр. Больные $\geq 70$ лет<br>(n=197) | 2 гр. Больные $< 70$ лет<br>(n=253) | P         |
|------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| Трехсосудистое поражение (%) | 75                                     | 53                                  | Нд        |
| Индекс SYNTAX (Ед)           | 22 (13–29)                             | 14 (8–22)                           | $< 0,001$ |

### 3.1.2 Эффективность реперфузионных мероприятий

Тромболизис как первичный метод реперфузии ИСКА в 1-й группе использовали несколько чаще: 55% против 48% (нд), а первичное ЧКВ – реже: 45% против 52%, но без статистической значимости между группами по этим показателям. У более «молодых» пациентов 2-й группы тромболизис чаще проводился на догоспитальном этапе – 65%, в сравнении со старшей возрастной группой – 36% ( $p < 0,05$ ). Частота реперфузии после тромболизиса между группами статистически не различалась (таблица 3).

Таблица 3 – Частота и эффективность ТЛТ и первичной ЧКВ

| Показатель                                                                                                       | 1 гр.<br>Больные $\geq 70$ лет<br>(n=197) | 2 гр.<br>Больные $< 70$ лет<br>(n=253) | P        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|----------|
| ТЛТ (%)                                                                                                          | 55                                        | 48                                     | Нд       |
| ТЛТ на ДГЭ (%)                                                                                                   | 36                                        | 65                                     | $< 0,05$ |
| Признаки реперфузии после ТЛТ (%)                                                                                | 51                                        | 55                                     | Нд       |
| Первичное ЧКВ (%)                                                                                                | 45                                        | 52                                     | Нд       |
| Примечание: ТЛТ – тромболитическая терапия; ДГЭ - догоспитальный этап; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство |                                           |                                        |          |

Результаты частоты выполнения и эффективности ЧКВ после проведенной ТЛТ представлены в таблице 4.

В 1-й группе реже проводились КАГ после ТЛТ: 39% против 61% (нд). Еще реже в 1-й группе при проведении экстренной КАГ выполнялась ангиопластика и стентирование после ТЛТ: 18% против 46% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 – Частота и эффективность ЧКВ после ТЛТ

| Показатель                                                               | 1 гр.<br>Больные<br>$\geq 70$ лет<br>(n=108) | 2 гр.<br>Больные <70<br>(n=121) | P     |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|-------|
| КАГ после ТЛТ (спасительное+отсроченное) n (%)                           | 42 (39)                                      | 74 (61)                         | Нд    |
| Ангиопластика и стентирование остаточного стеноза после ТЛТ n (%)        | 19 (18)                                      | 56 (46)                         | <0,05 |
| Примечание: ТЛТ – тромболитическая терапия; КАГ – коронарная ангиография |                                              |                                 |       |

### 3.1.3 Клинические исходы заболевания

У пациентов  $\geq 70$  лет наблюдалась более высокая частота рецидивов ИМ: 15% против 4% ( $p < 0,05$ ) и более часто наблюдались геморрагические осложнения (подкожные гематомы): 22% против 10% ( $p < 0,05$ ), и также летальность была значительно выше: 17,3% против 4,3% ( $p < 0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5 – Клинические исходы заболевания

| Показатель                              | 1 группа      | 2 группа      | P     |
|-----------------------------------------|---------------|---------------|-------|
| Рецидивы ИМ (%)                         | 15            | 4             | <0,05 |
| Геморрагические осложнения (%)          | 22            | 10            | <0,05 |
| Продолжительность госпитализации (дней) | 14<br>(10–16) | 12<br>(10–14) | Нд    |
| Госпитальная летальность (%)            | 17,3          | 4,3           | <0,05 |

## 3.2 Сравнительная эффективность ТЛТ, ПЧКВ, ФИС у больных STEMI $\geq 75$ лет

Все больные  $\geq 75$  лет с признаками острого ИМ с подъемом ST, поступившие в стационар в первые 12 часов от начала развития ИМ, были распределены на группы, в зависимости от проводимых реперфузионных мероприятий. Критериями исключения были больные, поступившие в агональном состоянии, с рефрактерным кардиогенным шоком, с сопутствующими заболеваниями с ожидаемой продолжительностью жизни менее года. Клинико-анамнестическая характеристика групп приведена в таблице 6.

Таблица 6 – Клинико-анамнестические характеристики больных на момент поступления

| Показатель                                                      | 1 гр. ТЛТ<br>(n=81 чел) | 2 гр.<br>ПЧКВ<br>(n=95 чел) | 3 гр. ФИС<br>(n=68 чел) | P <sub>1-2</sub> | P <sub>2-3</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Средний возраст, Ме [Q1–Q3]                                     | 81 (78–84)              | 79 (75–81)                  | 77 (75,5–81)            | <0,05            | Нд               | <0,05            |
| Мужчины/женщины (%)                                             | 19 (23,5)<br>62 (76,5)  | 36 (37,9)<br>59 (62,1)      | 31 (45,6)<br>37 (54,4)  | 0,04             | Нд               | 0,005            |
| Гипертоническая болезнь (%)                                     | 77 (95,1)               | 92 (96,8)                   | 61 (89,7)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Хроническая почечная недостаточность (%)                        | 29 (35,8)               | 29 (30,5)                   | 18 (26,5)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Стаж ИБС, лет                                                   | 3 (0–8)                 | 2 (0–10)                    | 1 (0–5,5)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Курение (%)                                                     | 10 (12,3)               | 8 (8,4)                     | 13 (19,1)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Сахарный диабет (%)                                             | 31 (38,3)               | 32 (33,7)                   | 19 (27,9)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Нарушение толерантности к глюкозе (%)                           | 7 (8,6)                 | 21 (22,1)                   | 13 (19,1)               | <0,05            | Нд               | Нд               |
| Ожирение (%)                                                    | 27 (33,3)               | 32 (33,7)                   | 19 (27,9)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Дислипидемия (%)                                                | 63 (77,8)               | 69 (72,6)                   | 60 (88,2)               | Нд               | <0,05            | Нд               |
| Локализация ИМ:                                                 |                         |                             |                         |                  |                  |                  |
| Передний (%)                                                    | 31 (38,3)               | 50 (52,6)                   | 28 (41,2)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Задний (%)                                                      | 44 (54,3)               | 40 (42,1)                   | 34 (50)                 | Нд               | Нд               | Нд               |
| Циркулярный (%)                                                 | 6 (7,4)                 | 5 (5,3)                     | 6 (8,8)                 | Нд               | Нд               | Нд               |
| ПИКС (%)                                                        | 22 (27,2)               | 29 (30,5)                   | 14 (20,6)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Острая сердечная недостаточность при поступлении по KILLIP (%): |                         |                             |                         |                  |                  |                  |
| I                                                               | 47 (58)                 | 40 (42,1)                   | 33(48,5)                | <0,05            | Нд               | Нд               |
| II                                                              | 21 (25,9)               | 27 (28,4)                   | 18 (26,5)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| III                                                             | 8 (9,9)                 | 15 (15,8)                   | 7 (10,3)                | Нд               | Нд               | Нд               |
| IV                                                              | 5 (6,2)                 | 13 (13,7)                   | 10 (14,7)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Рак (%)                                                         | 5 (6,2)                 | 6 (6,3)                     | 5 (7,4)                 | Нд               | Нд               | Нд               |
| Многососудистое поражение (%)                                   | –                       | 57 (60)                     | 44 (64,7)               | Нд               | Нд               | Нд               |
| Время от начала ангинозного приступа до поступления, Ме [Q1–Q3] | 180<br>(120–420)        | 200<br>(120–368)            | 210<br>(141–320)        | Нд               | Нд               | Нд               |
| Индекс GRACE (%)                                                | 8 (5–17)                | 11 (5–18)                   | 11<br>(5,55–20,5)       | Нд               | Нд               | Нд               |

В группе тромболитической терапии больные были значительно старше: медиана среднего возраста в этой группе составила 81 (78–84), в сравнении с группой первичного чрескожного вмешательства 79 (75–81) и группой фармако-инвазивной стратегии 77 (75,5–81) ( $p<0,05$ ). Во всех группах женский пол преобладал над мужским. Нарушение толерантности к глюкозе чаще встречалось в группе ПЧКВ в сравнении с группами ТЛТ, ФИС и составило 22,1% против 78,6% ( $p<0,05$ ) и 19,1% ( $p>0,05$ ) соответственно. Острая сердечная недостаточность при поступлении по Killip в группе ТЛТ составила 58% в сравнении с группой ПЧКВ 42,1% ( $p<0,05$ ). Дислипидемия в группе ПЧКВ наблюдалась реже и составила 72,6%, в сравнении с группой ФИС 88,2% ( $p<0,05$ ). По остальным клинико-anamнестическим характеристикам различия между группами не достигали статистической значимости (см. таблицу 6).

### **3.2.1 Результаты проведения реперфузионных мероприятий в сравнительном аспекте у больных $\geq 75$ лет**

Временные показатели, отражающие основные этапы реперфузионных мероприятий, представлены в таблице 7.

Поступление пациентов в стационар осуществлялось через одинаковую медиану времени от начала ангинозного приступа: через 180 (120–420) мин в группе фибринолиза, 200 (120–368) мин в группе первичного ЧКВ и 210 (141–320) мин в группе фармако-инвазивной стратегии. ЧКВ проводилось статистически значимо быстрее от начала ангинозного приступа в группе ПЧКВ, чем в группе ФИС: 320 (220–710) мин против 426 (262,5–1055) мин ( $p<0,03$ ). В первой и третьей группах время от начала ангинозного приступа до ТЛТ не различалось: 180 (126–360) мин против 200 (115–286) минут ( $p>0,05$ ) (таблица 7).

Частота реперфузии коронарной артерии по данным ЭКГ через 90 минут после ТЛТ в группе ФИС составила 44,1% (30 больных), а в группе ТЛТ 81,5% (66 больных) ( $p<0,03$ ) (рисунок 3).

Таблица 7 – Временные показатели реперфузионных мероприятий

| Временные периоды          | Тромболитическая терапия (n=81) | Первичное ЧКВ (n=95) | Фармакоинвазивная стратегия (n=68) | P <sub>1-2</sub> | P <sub>2-3</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| ИМ-ТЛТ, Ме [Q1–Q3]         | 180 (126–360)                   | –                    | 200 (115–286)                      | –                | –                | Нд               |
| ТЛТ-БД, Ме [Q1–Q3]         | –                               | –                    | 170 (120–755)                      | –                | –                | –                |
| ИМ-БД, мин                 | –                               | 320 (220–710)        | 426 (262,5–1055)                   | –                | <0,03            | –                |
| ИМ-поступление, Ме [Q1–Q3] | 180 (120–420)                   | 200 (120–368)        | 210 (141–320)                      | Нд               | Нд               | Нд               |
| Реперфузия после ТЛТ, (%)  | 66 (81,5%)                      | –                    | 30 (44,1%)                         | –                | –                | <0,01            |

Примечание: ТЛТ – тромболитическая терапия; ИМ-ТЛТ – время от начала развития инфаркта миокарда до начала проведения тромболиза; ТЛТ-БД – время от начала проведения тромболиза до проведения баллонной ангиопластики; ИМ-БД – время от начала развития инфаркта миокарда до проведения баллонной ангиопластики; ИМ-поступление – время от начала развития инфаркта миокарда до поступления в стационар

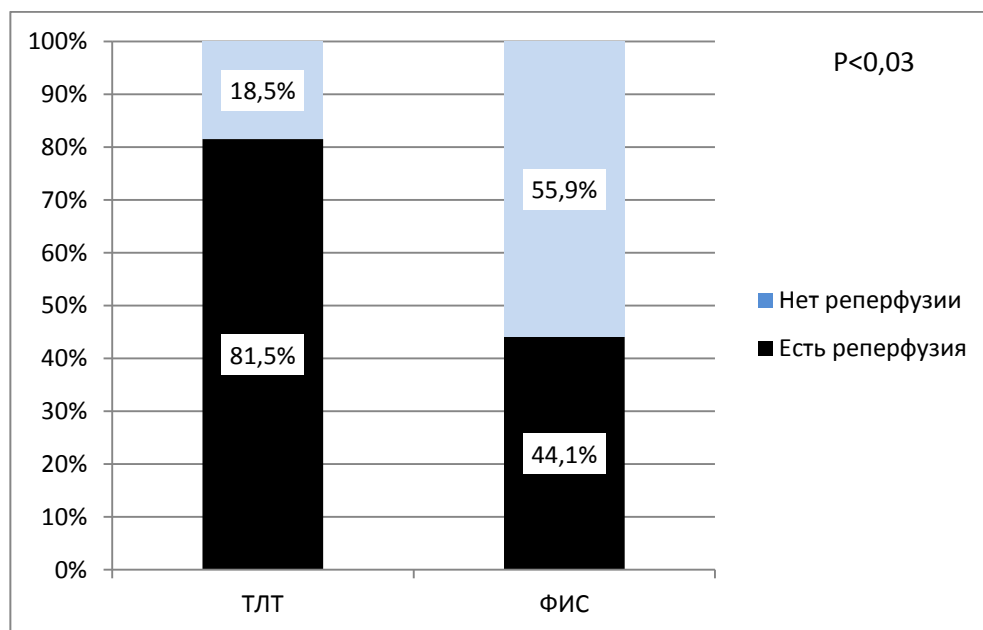


Рисунок 3 – Частота реперфузии коронарной артерии при ТЛТ и ФИС

### 3.2.2 Клинические исходы заболевания у больных $\geq 75$ лет в зависимости от проведенных реперфузионных мероприятий

По первичным конечным точкам группы между собой не различались. Госпитальная летальность составила 17,3%, 22,1% и 19,1% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно (рисунок 4).

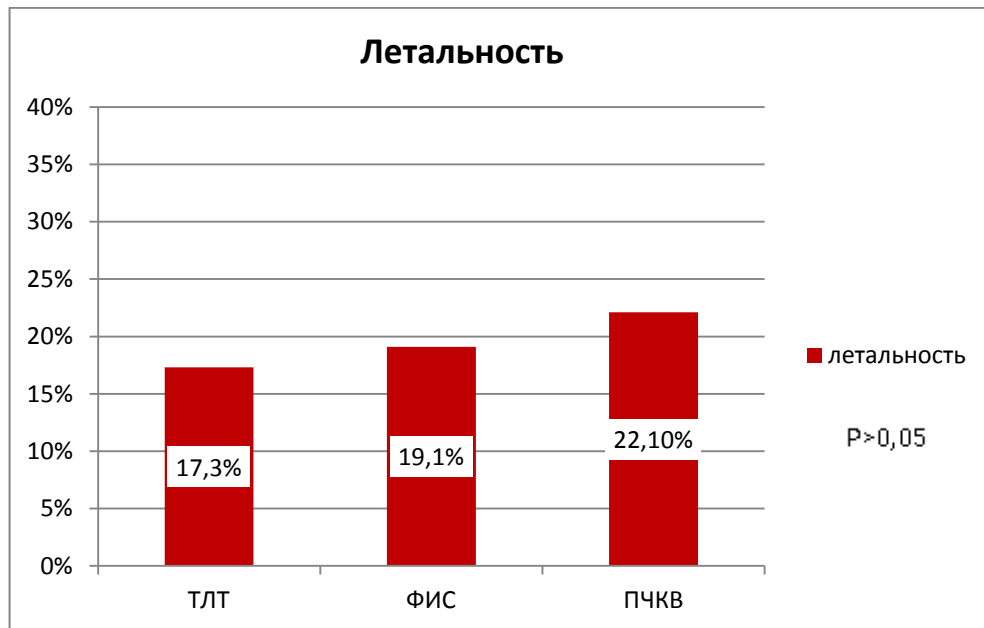
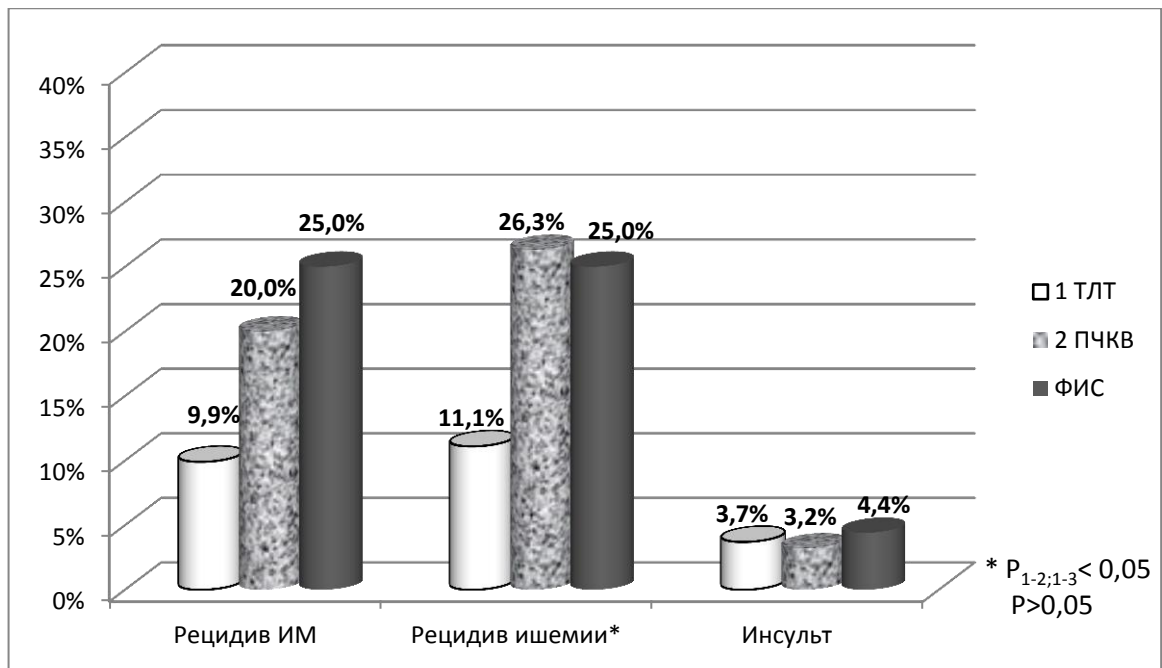


Рисунок 4 – Госпитальная летальность

При анализе клинических исходов ИМ были выявлены статистически значимые различия между частотой рецидивов ишемии. В группе фибринолиза рецидив ишемии отмечен у 9 больных (11,1%) против 25 (26,3%) больных в группе первичного ЧКВ и против 17 (25%) больных в группе ФИС,  $p < 0,05$ . Однако статистически значимых различий между рецидивами ИМ, инсультами и развитием острой аневризмы ЛЖ получено не было. Рецидив инфаркта миокарда (ре-ИМ) в первой группе возник у 8 (9,9%) больных, во второй группе рецидив ИМ произошел у 19 (20%) больных и в третьей группе у 17 (25%) больных (рисунок 5). Во всех группах зафиксированы случаи только ишемических инсультов: первой и второй группах было по 3 инсульта: 3,7% и 3,2%, а в третьей – 2 (2,9%) инсульта.



\*Примечание:  $P < 0,05$  – достоверное различие.

Рисунок 5 – Частота развития рецидивов инфаркта миокарда, рецидивов ишемии и инсультов

Формирование острой аневризмы ЛЖ зафиксировано соответственно в 1 группе у 20 (24,7%), во 2 группе у 21 (22,1%) и в 3-й группе у 16 (23,5%) пациентов ( $p > 0,05$ ) (рисунок 6).

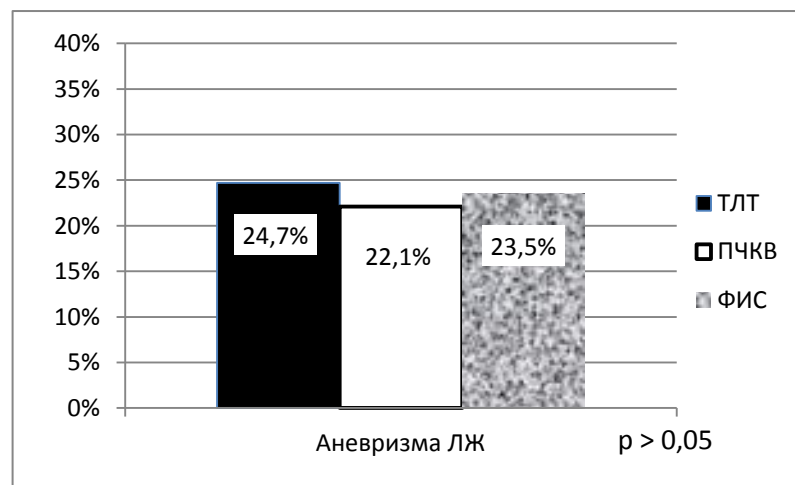


Рисунок 6 – Частота формирования аневризмы левого желудочка по данным ЭХО-КГ

Частота достижения кровотока TIMI-3 после ЧКВ статистически не различалась в группах фармако-инвазивной стратегии и первичного ЧКВ: 70,5%

против 63,2% ( $p>0,05$ ). Также не выявлено статистически значимого различия по частоте развития синдрома «no-reflow» в группах ПЧКВ и ФИС: 15,8% против 13,2% ( $p>0,05$ ).

При определении систолической функции ЛЖ статистически значимых различий также не выявлено: ФВ ЛЖ первой, второй и третьей группах составила: 51,5 (45–59), 50 (42–58) и 53 (43–60) соответственно ( $p>0,05$ ). Различий по QRS-индексу между группами не обнаружено (таблица 8).

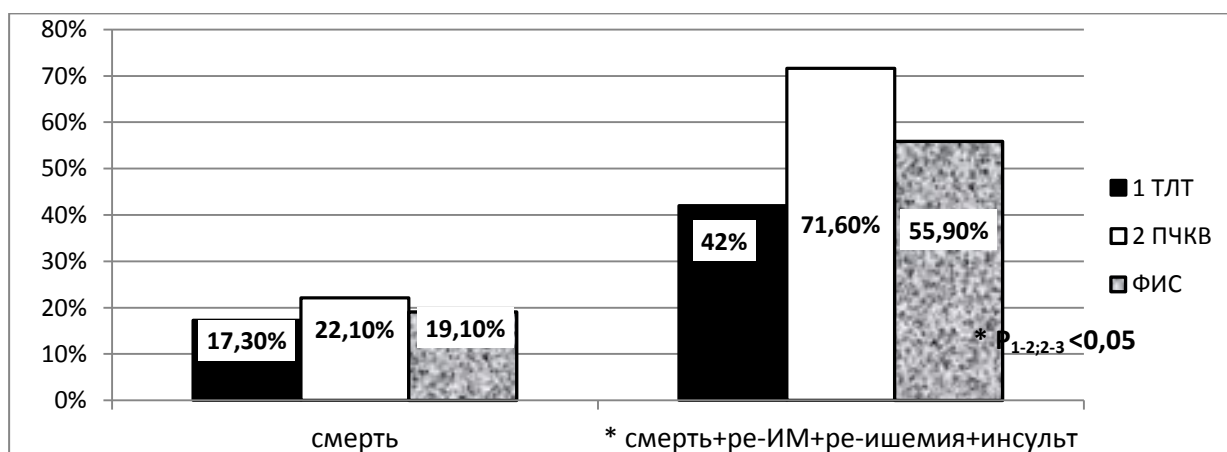
Значимого различия по частоте и тяжести геморрагических осложнений между группами не обнаружено (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты лечения за госпитальный период

| Показатели                          | ТЛТ<br>(n=81) |      | ПЧКВ<br>(n=95) |      | ФИС<br>(n=68) |      | P <sub>1-2</sub> | P <sub>2-3</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|-------------------------------------|---------------|------|----------------|------|---------------|------|------------------|------------------|------------------|
|                                     | Абс           | %    | Абс            | %    | Абс           | %    | –                | –                | –                |
| Единицы измерения                   |               |      |                |      |               |      |                  |                  |                  |
| Истинный кардиогенный шок           | 5             | 6,2  | 13             | 13,7 | 10            | 14,7 | Нд               | Нд               | Нд               |
| ХСН                                 | 37            | 45,7 | 43             | 45,2 | 34            | 50   | Нд               | Нд               | Нд               |
| Рецидив ИМ                          | 8             | 9,9  | 19             | 20   | 6             | 8,8  | Нд               | Нд               | Нд               |
| Рецидив ишемии миокарда             | 9             | 11,1 | 25             | 26,3 | 17            | 25   | <0,05            | Нд               | <0,05            |
| Геморрагический инсульт             | –             | –    | –              | –    | –             | –    | –                | –                | –                |
| Инсульт                             | 16            | 19,8 | 13             | 13,7 | 8             | 11,8 | Нд               | Нд               | Нд               |
| Острая аневризма ЛЖ                 | 20            | 24,7 | 21             | 22,1 | 16            | 23,5 | Нд               | Нд               | Нд               |
| Реперфузионные НРС                  | 20            | 24,7 | –              | –    | 25            | 36,8 | –                | –                | Нд               |
| Нарушения ритма сердца во время КВГ | –             | –    | 21             | 22,1 | 18            | 26,5 | –                | Нд               | –                |
| Killip I                            | 47            | 58   | 40             | 42,1 | 33            | 48,5 | <0,05            | Нд               | Нд               |
| Killip II                           | 21            | 25,9 | 27             | 28,4 | 18            | 26,5 | Нд               | Нд               | Нд               |
| Killip III                          | 8             | 9,9  | 15             | 15,8 | 7             | 10,3 | Нд               | Нд               | Нд               |
| Killip IV                           | 5             | 6,2  | 13             | 13,7 | 10            | 14,7 | Нд               | Нд               | Нд               |
| Кровоток TIMI-3 после ЧКВ           | –             | –    | 67             | 70,5 | 43            | 63,2 | –                | Нд               | –                |
| Кровоток TIMI-0-1 после ЧКВ         | –             | –    | 21             | 22,1 | 11            | 16,2 | –                | Нд               | –                |

| Показатели                                                                                                                                                                                                                     | ТЛТ<br>(n=81)     |      | ПЧКВ<br>(n=95) |      | ФИС<br>(n=68)    |      | P <sub>1-2</sub> | P <sub>2-3</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|----------------|------|------------------|------|------------------|------------------|------------------|
| Единицы измерения                                                                                                                                                                                                              | Абс               | %    | Абс            | %    | Абс              | %    | —                | —                | —                |
| Синдром «по-<br>reflow» после ЧКВ                                                                                                                                                                                              | —                 | —    | 15             | 15,8 | 9                | 13,2 | —                | Нд               | —                |
| ФВ ЛЖ, %                                                                                                                                                                                                                       | 51,5 (45–59)      |      | 50 (42–58)     |      | 53 (43–60)       |      | Нд               | Нд               | Нд               |
| QRS-индекс,<br>Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                                                                      | 17,5<br>(12,5–30) |      | 21<br>(7–36,7) |      | 18,8<br>(7,5–35) |      | Нд               | Нд               | Нд               |
| Геморрагические<br>осложнения,<br>умеренные и<br>тяжелые %                                                                                                                                                                     | 15                | 18,5 | 19             | 20   | 20               | 29,4 | Нд               | Нд               | Нд               |
| Длительность<br>госпитализации –<br>количество койко-<br>дней), Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                     | 13 (9–15)         |      | 14 (11–16)     |      | 13 (10–15,5)     |      | Нд               | Нд               | Нд               |
| Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность по классификации NYHA<br>третьего и четвертого функциональных классов; ЛЖ – левый желудочек; ФВ ЛЖ –<br>фракция выброса левого желудочка; НРС – нарушения ритма сердца |                   |      |                |      |                  |      |                  |                  |                  |

Получены статистические различия при расчете одной комбинированной конечной точки: (Смерть + Рецидив ИМ + Рецидив ишемии + Инсульт): 34 (42%) против 68 (71,6%) в группах ТЛТ и ПЧКВ соответственно ( $p < 0,01$ ); 68 (71,6%) против 38 (55,9%) в группах ПЧКВ и ФИС, соответственно ( $p < 0,03$ ) (рисунок 7).



\*Примечание: P<0,05 – достоверное различие.

Рисунок 7 – Летальность и комбинированные конечные точки за госпитальный период

### 3.3 Сравнительная эффективность фармако-инвазивной стратегии у больных STEMI $\geq 75$ лет

Выполнялся анализ больных  $\geq 75$  лет с признаками острого ИМ с подъемом ST, поступивших в стационар в первые 12 часов от начала развития ИМ, которым проводилась ТЛТ с последующим ЧКВ. Больные были распределены на подгруппы в рамках фармакоинвазивной стратегии, в зависимости от эффективности проведенной тромболитической терапии. Критериями исключения из исследования были развитие летального исхода в первые сутки заболевания. Клинико-anamнестическая характеристика групп приведена в таблице 9.

Таблица 9 – Клинико-anamнестические характеристики больных на момент поступления

| Показатель                                        | 1 гр.<br>ТЛТ и отсроченное<br>ЧКВ (30 чел) | 2 гр.<br>ТЛТ и спасительное<br>ЧКВ (38 чел) | Р     |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|
| Средний возраст, Ме [Q1-Q3]                       | 77 (75–82)                                 | 78 (76–81)                                  | НД    |
| Мужчины/женщины, (%)                              | 53/47                                      | 40/60                                       | НД    |
| ПИКС, (%)                                         | 7 (23,3)                                   | 7 (18,4)                                    | НД    |
| ОНМК в анамнезе, (%)                              | 1 (3,3)                                    | 6 (15,8)                                    | 0,03  |
| Курение, (%)                                      | 9 (30)                                     | 4 (10,5)                                    | 0,04  |
| Сахарный диабет, (%)                              | 8 (26,7)                                   | 11 (28,9)                                   | НД    |
| Ожирение, (%)                                     | 7 (23,3)                                   | 12 (31,6)                                   | НД    |
| Локализация ИМ:                                   |                                            |                                             |       |
| Передний, (%)                                     | 12 (40)                                    | 16 (42,1)                                   | НД    |
| Задний, (%)                                       | 15 (50)                                    | 19 (50)                                     | НД    |
| Циркулярный, (%)                                  | 3 (10)                                     | 3 (7,9)                                     | НД    |
| ХПН, (%)                                          | 8 (26,7)                                   | 10 (26,3)                                   | НД    |
| Рак, (%)                                          | 3 (10)                                     | 2 (5,3)                                     | НД    |
| Острая сердечная<br>недостаточность по Killip (%) |                                            |                                             |       |
| I                                                 | 10 (33,3%)                                 | 23 (60,5%)                                  | <0,05 |
| II                                                | 14 (46,7%)                                 | 4 (10,5%)                                   | <0,05 |
| III                                               | 3 (10%)                                    | 4 (10,5%)                                   | Нд    |
| IV                                                | 3 (10%)                                    | 7 (18,5%)                                   | Нд    |

| Показатель                                                                                                                                     | 1 гр.<br>ТЛТ и отсроченное<br>ЧКВ (30 чел) | 2 гр.<br>ТЛТ и спасительное<br>ЧКВ (38 чел) | Р  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|----|
| Риск летального исхода<br>по Grace, Me [Q1-Q3]                                                                                                 | 11 (7–13)                                  | 10,5 (5–25)                                 | Нд |
| Примечание: ХПН – хроническая почечная недостаточность; ПИКС – пост-инфарктный кардиосклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения |                                            |                                             |    |

По основным клинико-anamнестическим характеристикам группы не различались. В группе эффективной ТЛТ в 3 раза чаще встречались курящие больные ( $p=0,04$ ). Перенесенное ОНМК по ишемическому типу чаще встречалось в группе спасительного ЧКВ в сравнении с группой отсроченного ЧКВ и составило 15,8% против 3,3% ( $p=0,003$ ).

### **3.3.1. Результаты проведения реперфузионных мероприятий в сравнительном аспекте в группе фармако-инвазивной стратегии у больных STEMI $\geq 75$ лет**

Временные показатели, отражающие основные этапы реперфузионных мероприятий, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Временные показатели реперфузионных мероприятий

| Временные периоды                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ТЛТ<br>и отсроченное ЧКВ<br>(30 чел) | ТЛТ<br>и спасительное ЧКВ<br>(38 чел) | Р     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| ИМ-ТЛТ, Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 207,5 (130–330)                      | 192,5 (105–280)                       | Нд    |
| ТЛТ - БД, Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 970 (215–3050)                       | 135 (120–170)                         | <0,01 |
| ИМ-БД, Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1145 (495–3890)                      | 332,5 (225–436)                       | <0,01 |
| ИМ-поступление, Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 235 (145–340)                        | 210 (125–283)                         | Нд    |
| Примечание: ИМ-ТЛТ – время от начала развития инфаркта миокарда до начала проведения тромболизиса; ТЛТ-БД – время от начала проведения тромболизиса до проведения баллонной ангиопластики; ИМ-БД – время от начала развития инфаркта миокарда до проведения баллонной ангиопластики; ИМ – поступление – время от начала развития инфаркта миокарда до поступления в стационар |                                      |                                       |       |

Поступление пациентов в стационар осуществлялось через сопоставимую медиану времени от начала ангинозного приступа. ЧКВ от начала ИМ проводилось статистически значимо быстрее в группе спасительного ЧКВ, чем в группе отсроченного ЧКВ, их медианы составили: 332,5 (225–436) мин против 1145 (495–3890) мин ( $p<0,01$ ). Медиана времени проведения ТЛТ в 2-х группах не различалась. В группе отсроченного ЧКВ баллонная дилатация была проведена в среднем через 970 (215–3050) мин от начала проведенного тромболизиса, в группе спасительного ЧКВ БД была проведена через 135 (120–170) мин от начала проведенного тромболизиса ( $p<0,01$ ).

Многососудистое поражение коронарных артерий в 2 раза чаще встречалось в группе спасительного ЧКВ ( $p<0,005$ ), результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика коронарного русла по данным коронарной ангиографии

| Показатель                   | ТЛТ<br>и отсроченное ЧКВ<br>(30 чел) | ТЛТ<br>и спасительное ЧКВ<br>(38 чел) | Р        |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Трехсосудистое поражение (%) | 14 (46,7%)                           | 30 (78,9%)                            | $<0,005$ |
| Индекс SYNTAX, Ме [Q1-Q3]    | 17 (9-27)                            | 20(10-28)                             | Нд       |

### 3.3.2. Клинические исходы в группе фармако-инвазивной стратегии у больных STEMI $\geq 75$ лет

При анализе клинических исходов были выявлены статистически значимые различия между частотой рецидивов ишемии. В группе отсроченного ЧКВ рецидив ишемии отмечен у 40% больных против 13,2% больных в группе спасительного ЧКВ,  $p<0,05$ . Однако статистически значимых различий между рецидивами ИМ, инсультами и развитием острой аневризмы ЛЖ получено не было. В группе спасительного ЧКВ у 3-х больных развился ишемический инсульт, а в группе отсроченного ЧКВ ни одного случая зафиксировано не было. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Клинические исходы заболевания

| Показатель                                 | ТЛТ<br>и отсроченное ЧКВ<br>(30 чел) | ТЛТ и спасительное<br>ЧКВ (38 чел) | Р     |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------|
| Рецидивы ИМ (%)                            | 2 (6,7%)                             | 4 (10,5%)                          | Нд    |
| Рецидив ишемии                             | 12 (40%)                             | 5 (13,2%)                          | <0,05 |
| Геморрагические<br>осложнения (%)          | 10 (33,3%)                           | 10 (26,3%)                         | Нд    |
| Продолжительность<br>госпитализации (дней) | 14 (13–17)                           | 10 (8–14)                          | <0,05 |
| Госпитальная летальность<br>(%)            | 3 (10%)                              | 10 (26,3%)                         | 0,09  |

### 3.4 Анализ данных больных острым инфарктом миокарда с подъемом ST $\geq 75$ лет с косвенными признаками коронарной реперфузии по ЭКГ после ТЛТ

Отдельно анализировались данные больных  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда, которым проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) и были получены косвенные признаки коронарной реперфузии по ЭКГ (уменьшение подъема сегмента ST  $\geq 50\%$  в информативных отведениях). Больные были разделены на две группы: 1. с последующей консервативной терапией и 2. с последующим выполнением рутинного ЧКВ в течение 24-х часов после ТЛТ согласно клиническим рекомендациям. Клиническая характеристика групп приведена в таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

| Показатель          | Успешная ТЛТ<br>66 чел | Успешная ТЛТ с последующим<br>ЧКВ, 30 чел | Р     |
|---------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------|
| Возраст, Ме [Q1–Q3] | 81 (78-84)             | 77 (75-82)                                | 0,002 |
| Пол:                |                        |                                           |       |
| Женский             | 47 (71,2%)             | 14 (46,7%)                                | 0,02  |
| Мужской             | 19 (28,8%)             | 16 (53,3%)                                |       |
| ПИКС                | 19 (28,8%)             | 7 (23,3%)                                 | Нд    |
| Курение             | 10 (15,2%)             | 9 (30%)                                   | Нд    |

| Показатель                                                     | Успешная ТЛТ<br>66 чел | Успешная ТЛТ с последующим<br>ЧКВ, 30 чел | P      |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|--------|
| По локализации ИМ:                                             |                        |                                           |        |
| Передний                                                       | 26 (39,4%)             | 12 (40%)                                  | Нд     |
| Задний                                                         | 37 (56,1%)             | 15 (50%)                                  | Нд     |
| Циркулярный                                                    | 3 (4,5%)               | 3 (10%)                                   | Нд     |
| СД                                                             | 22 (33,3%)             | 8 (26,7%)                                 | Нд     |
| Ожирение                                                       | 21 (31,8%)             | 7 (23,3%)                                 | Нд     |
| ГБ                                                             | 62 (93,9%)             | 27 (90%)                                  | Нд     |
| Дислипидемия                                                   | 51 (77,3%)             | 28(93,3%)                                 | Нд     |
| Почечная<br>недостаточность                                    | 23 (34,8%)             | 8 (26,7%)                                 | Нд     |
| Рак                                                            | 5 (7,6%)               | 3 (10%)                                   | Нд     |
| Инсульт                                                        | 12 (18,2%)             | 1 (3,3%)                                  | 0,04   |
| Killip                                                         |                        |                                           |        |
| 1                                                              | 39 (59,1%)             | 10 (33,3%)                                | < 0,05 |
| 2                                                              | 18 (27,3%)             | 14 (46,7%)                                | Нд     |
| 3                                                              | 7 (10,6%)              | 3 (10%)                                   | Нд     |
| 4                                                              | 2 (3%)                 | 3 (10%)                                   | Нд     |
| Примечание: СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь |                        |                                           |        |

Пациенты, которым после успешной ТЛТ не проводили ЧКВ, были более возрастными: 81 год против 77 лет ( $p=0,002$ ), среди них было больше женщин: 71,2% против 46,7% ( $p=0,02$ ), в анамнезе у них чаще отмечался инсульт: 18,2% против 3,3% ( $p=0,04$ ), чаще поступали без признаков острой сердечной недостаточности в сравнении 59,1% против 33,3% ( $p<0,05$ ). По всем остальным характеристикам статистически значимых различий не было.

### **3.4.1. Результаты проведения реперфузионных мероприятий в сравнительном аспекте у больных ОИМпST $\geq 75$ лет с косвенными признаками коронарной реперфузии по ЭКГ после ТЛТ**

Временные показатели, отражающие основные этапы реперфузионных мероприятий, представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Временные показатели реперфузионных мероприятий

| Временные периоды                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Успешная ТЛТ<br>(n=66) | Успешная ТЛТ<br>с последующим ЧКВ<br>(n=30) | Р  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|----|
| ИМ-ТЛТ, Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 177,5 (115–340)        | 207,5 (130–330)                             | Нд |
| ТЛТ-БД, Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | –                      | 970 (215–3050)                              | –  |
| ИМ-БД, Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | –                      | 1145 (495–3890)                             | –  |
| ИМ-поступление, Ме [Q1–Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 177 (120–338)          | 235 (145–340)                               | Нд |
| Примечание: ИМ-ТЛТ – время от начала развития инфаркта миокарда до начала проведения тромболизиса; ТЛТ-БД – время от начала проведения тромболизиса до проведения баллонной ангиопластики; ИМ-БД – время от начала развития инфаркта миокарда до проведения баллонной ангиопластики; ИМ – поступление – время от начала развития инфаркта миокарда до поступления в стационар |                        |                                             |    |

Поступление пациентов в стационар осуществлялось через одинаковую медиану времени от начала ангинозного приступа: через 177 (120–338) мин в группе успешного фибринолиза, 235 (145–340) мин в группе успешной ТЛТ с последующим ЧКВ. Не было получено статистически значимых различий в медиане времени проведения ТЛТ от начала развития ИМ. Медиана времени проведения ПЧКВ от развития ИМ во 2 группе составило 1145 (495–3890).

Несмотря на то, что у всех больных были получены косвенные признаки реперфузии миокарда после проведения ТЛТ, у 5 пациентов 2-й группы (16,7%) на диагностической КАГ была обнаружена полная окклюзия КА (TIMI-0), а у 12 пациентов (40%) – кровотока соответствовал TIMI-1. Таким образом в 56,7% случаев кровотока в инфаркт-связанной КА отсутствовал. У 8 пациентов (26,6%) и 5 (16,7%) кровотока соответствовал TIMI-2 и TIMI-3 соответственно. После выполнения КАГ только в 70% случаев (21 больному) удалось выполнить ангиопластику и стентирование КА с достижением кровотока TIMI-3. В остальных случаях процедура была ограничена только диагностической КАГ. Причины невыполнения ЧКВ: у 6 пациентов (56,7%) – сложная анатомия русла коронарных артерий с их кальцинозом, у 3-х (33,3%) – наличие остаточных стенозов <70%, которые не требовали ангиопластики. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты проведения реперфузионных мероприятий у больных ОИМпST  $\geq 75$  лет с косвенными признаками коронарной реперфузии по ЭКГ после ТЛТ

| Показатель                                                                                                                                      | Успешная ТЛТ<br>(n=66) | Успешная ТЛТ<br>с последующим ЧКВ<br>(n=30) | P |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|---|
| ЧКВ/ Только КАГ                                                                                                                                 | –                      | 21 (70%)/9(30%)                             | – |
| Кровоток в КА по шкале<br>TIMI до ЧКВ                                                                                                           |                        |                                             |   |
| 0                                                                                                                                               | –                      | 5 (16,7%)                                   | – |
| 1                                                                                                                                               | –                      | 12 (40%)                                    | – |
| 2                                                                                                                                               | –                      | 8 (26,6%)                                   | – |
| 3                                                                                                                                               | –                      | 5 (16,7%)                                   | – |
| Причина невыполнения ЧКВ:                                                                                                                       |                        |                                             |   |
| Сложная анатомия КА                                                                                                                             | –                      | 6 (66,7%)                                   | – |
| Стенозы <70%                                                                                                                                    | –                      | 3 (33,3%)                                   | – |
| Примечание: ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КАГ – коронарная ангиопластика; КА – коронарные артерии; |                        |                                             |   |

### 3.5 Клинические исходы заболевания

По первичным конечным точкам группы между собой не различались. Частота рецидивов инфаркта миокарда за госпитальный период составила 9,1% и 6,7%, а летальность – 13,6% и 10,0% в группах с продолжением консервативной терапии и с направлением на рутинное ЧКВ соответственно без статистически значимых различий (рисунок 9, 10).

Механизм смерти в группах статистически не различался: больные умирали одинаково часто от кардиогенного шока, разрыва миокарда. Кроме того в группах по причине фибрилляции желудочков (ФЖ) умерло по одному человеку. Не было зафиксировано ни одного случая геморрагического инсульта.

Формирование острой аневризмы ЛЖ зафиксировано соответственно в группе успешная ТЛТ у 13 (19,7%) больных, в группе успешная ТЛТ + ЧКВ у 10 (33,3%) пациентов ( $p > 0,05$ ) (рисунок 11).

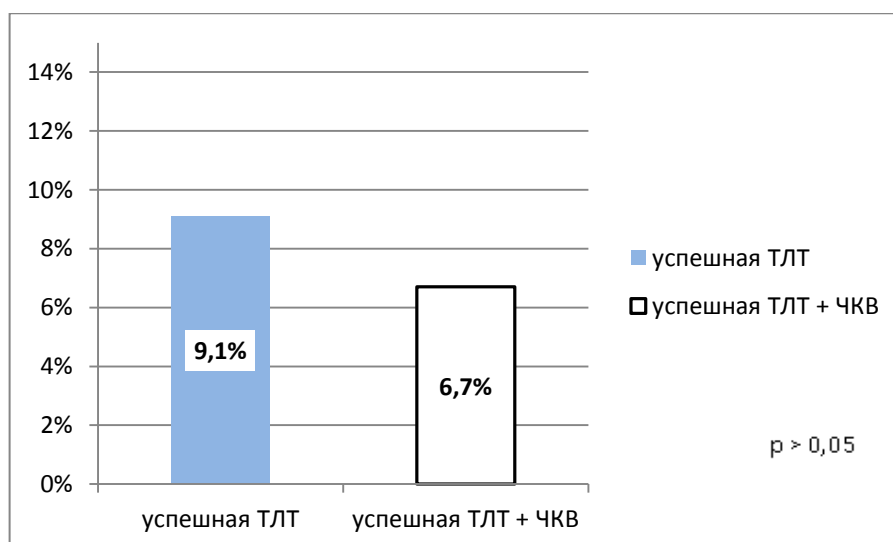


Рисунок 9 – Рецидив ИМ за госпитальный период

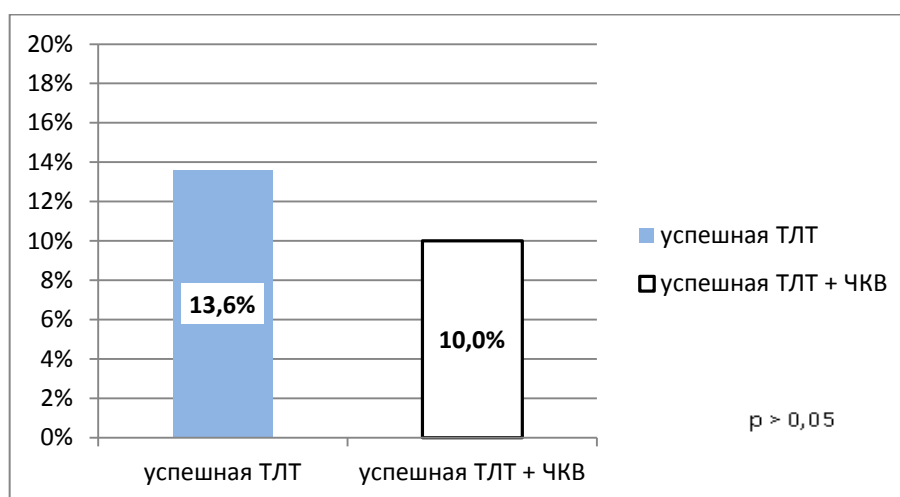


Рисунок 10 – Госпитальная летальность

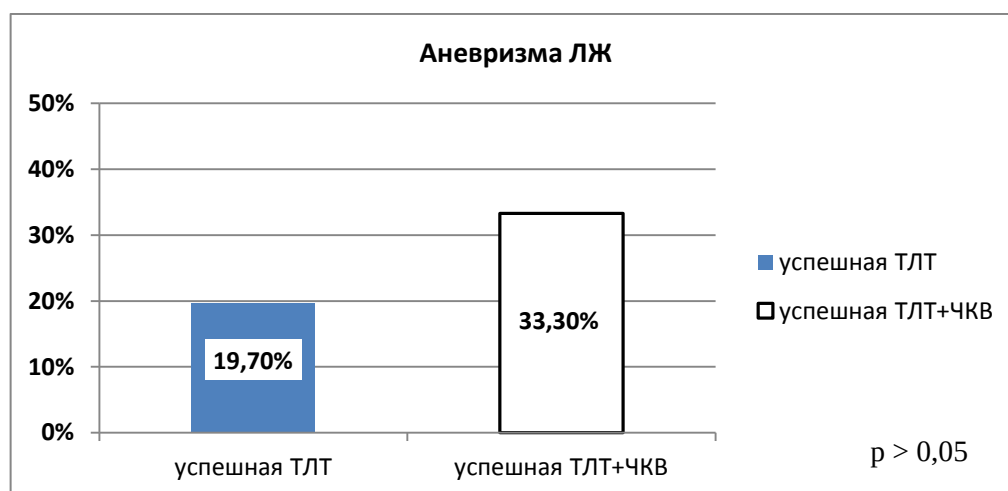


Рисунок 11 – Частота формирования аневризмы левого желудочка по данным ЭХО-КГ за период госпитализации

В течение года наблюдения после выписки летальность и частота повторных инфарктов миокарда также не различалась: 12,1% против 10% и 16% против 13,3% соответственно. Контрастиндуцированная нефропатия после КАГ/ЧКВ отмечена у 2-х пациентов (6,7%) (рисунок 12, 13).

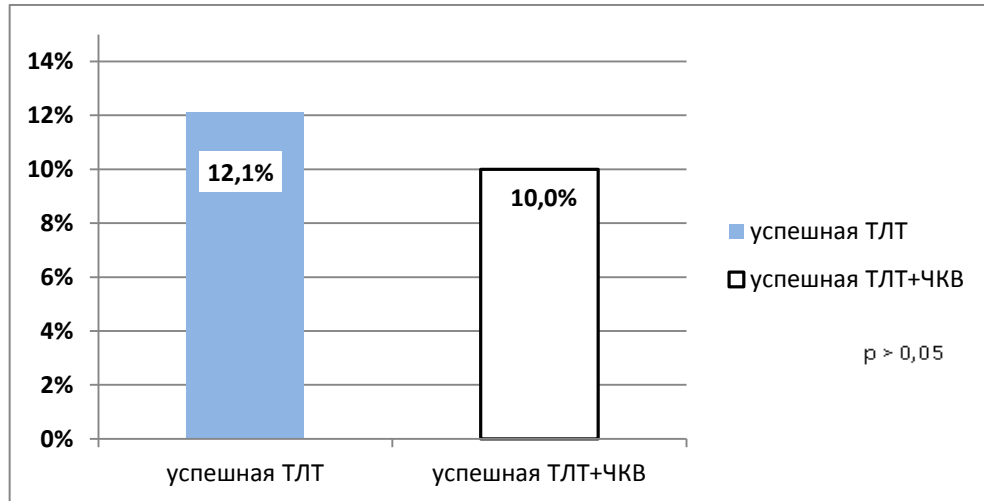


Рисунок 12 – Летальность в течение первого года, после выписки из стационара

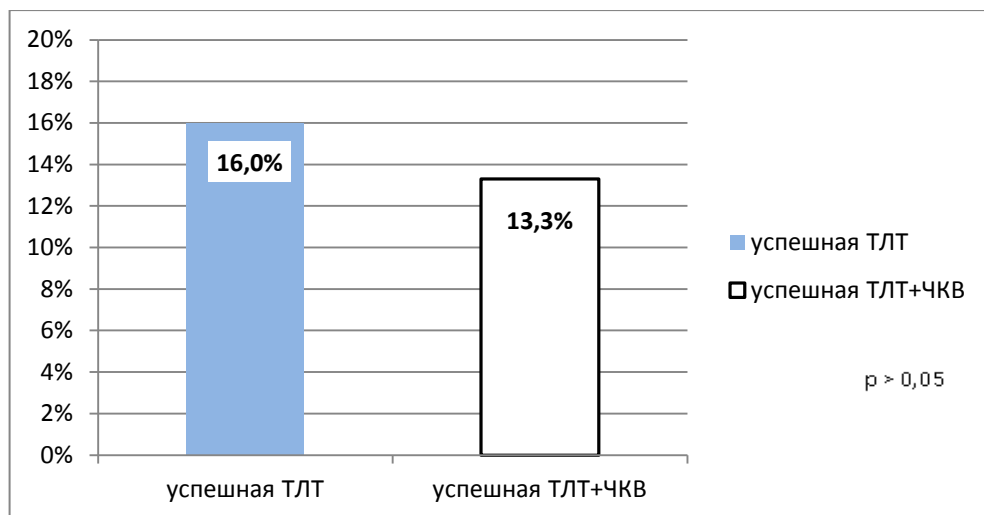


Рисунок 13 – Рецидив ИМ в течение первого года, после выписки из стационара

Общая летальность (за период госпитализации и в течение года после выписки) в группе успешная ТЛТ и успешная ТЛТ + ЧКВ не различалась (рисунок 14).

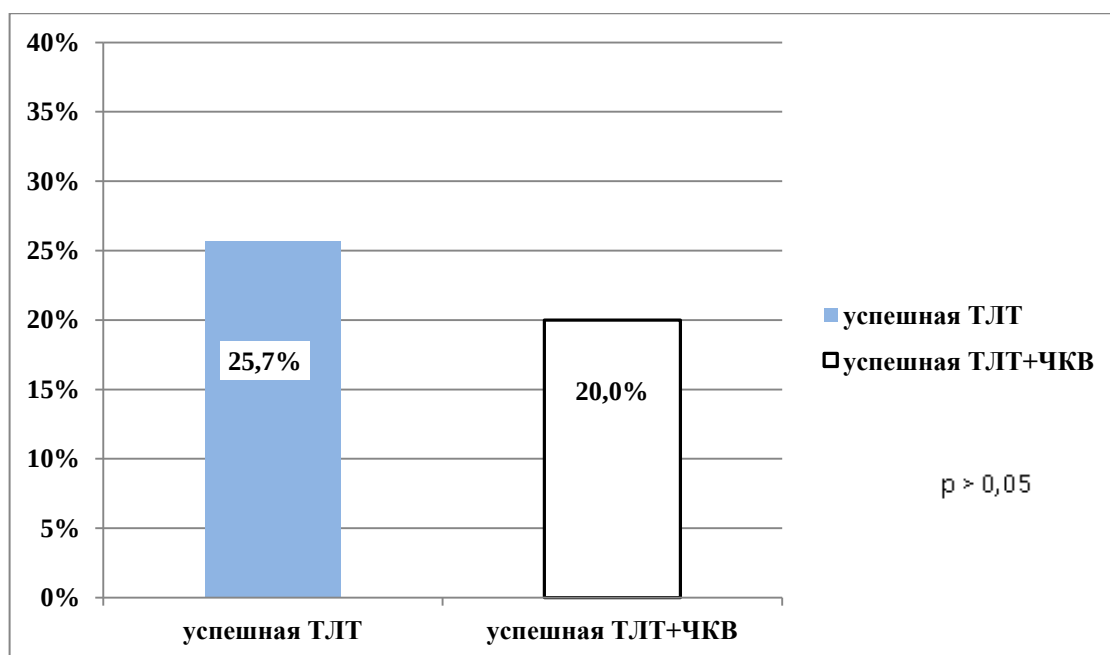


Рисунок 14 – Общая летальность (за период госпитализации и в течение года после выписки)

### 3.6 Анализ конечных точек в течение года у больных ОИМпST $\geq 75$ с успешно проведенной ТЛТ и успешно проведенным стентированием

Для того, чтобы оценить эффективность стентирования коронарных артерий после успешно проведенной ТЛТ, а не только ее попытку, мы разделили всех больных после успешной ТЛТ на 2 группы. Первая группа: больные после успешной ТЛТ и без направления на ЧКВ + неудачное ЧКВ, т.е. нестентированные больные (n=75). Вторая группа: больные после успешной ТЛТ и с успешным стентированием в течение первых суток заболевания (n=21). Проводился анализ следующих показателей: госпитальная летальность, рецидив ИМ за период госпитализации, летальность в течение 12 месяцев с момента выписки из стационара, рецидив ИМ в течение 12 месяцев с момента выписки из стационара, и комбинированные конечные точки. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Анализ комбинированных конечных точек от момента поступления до года у больных ОИМпST  $\geq 75$  с успешно проведенной ТЛТ и успешно проведенным стентированием

| Показатель                                                    | Успешное ТЛТ+<br>нестентированные<br>(75) | Успешное ТЛТ<br>и успешное<br>стентирование (21) | P     |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|
| Госпитальная летальность                                      | 10 (13,3%)                                | 2 (9,5%)                                         | Нд    |
| Рецидив ИМ за период<br>госпитализации                        | 6 (8%)                                    | 2 (9,5%)                                         | Нд    |
| Госпитальная летальность +<br>госпитальный рецидив ИМ         | 16 (21,3%)                                | 4 (19%)                                          | Нд    |
| Летальность с момента выписки,<br>в течение года              | 8 (10,7%)                                 | 3 (14,3%)                                        | Нд    |
| Рецидив ИМ, с момента<br>выписки, в течение года              | 10 (13,3%)                                | 2 (9,5%)                                         | Нд    |
| С момента выписки в течение<br>года: летальность + рецидив ИМ | 18 (24%)                                  | 5 (23,8%)                                        | Нд    |
| Общая летальность                                             | 18 (24%)                                  | 5 (23,8%)                                        | Нд    |
| Общий рецидив ИМ                                              | 16 (21,3%)                                | 4 (19%)                                          | Нд    |
| Общая летальность + Общий<br>рецидив ИМ                       | 31 (41,3%)                                | 7 (33,3%)                                        | 0,039 |

Как видно из этой таблицы, по большинству анализируемых показателей статистически значимых различий между группами не обнаружено. По комбинированной конечной точке (общая летальность + общий рецидив инфаркта миокарда), выявлено статистически значимое различие в группах: Успешное ТЛТ + нестентированные 41,3% против успешного ТЛТ и успешного стентирования 33,3% ( $p=0,039$ ). Т.е. анализ нашего материала свидетельствует о том, что проведение рутинного стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда и косвенными признаками реперфузии после тромболитической терапии выражается в уменьшении комбинированной конечной точки летальность + рецидив ИМ в течение 1 года после заболевания.

Выживаемость, согласно анализу Каплана-Майера (рисунок 15) в группах не различалась.

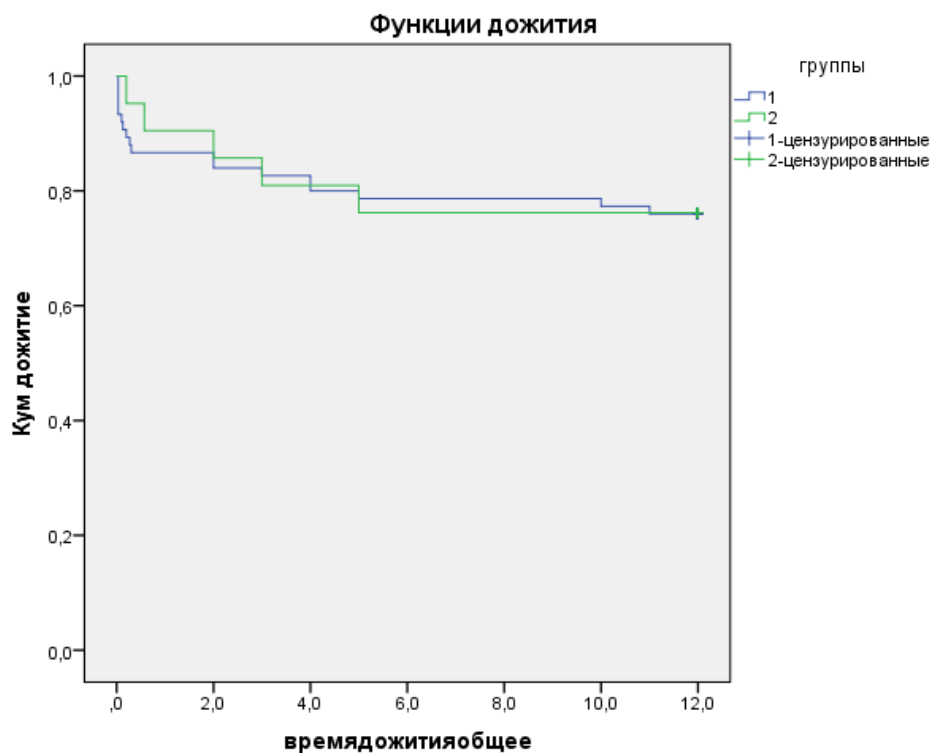


Рисунок 15 – Кривые дожития (Каплана – Майера) пациентов 75 лет и старше с острым инфарктом миокарда в течение периода госпитализации и 12 месяцев постинфарктного периода в зависимости от стратегии лечения

|                       | Хи-квадрат | p     |
|-----------------------|------------|-------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 0,006      | 0,939 |

## 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1 Время = миокард. Важность реперфузии

В 1987 г J. S. Hochman, H. Choo в опытах на крысах доказали преимущество «ранней», проведенной через 30 минут после окклюзии коронарной артерии, над «поздней» реперфузией, проведенной через 2 часа с момента развития ИМ. Выявлено, что проведение «ранней» реперфузии позволяет уменьшить не только величину, но и глубину некроза, а также степень истончения и растяжения поврежденного участка миокарда. При проведении реперфузии через 2 часа от начала развития ИМ, уменьшается только степень истончения и растяжения поврежденного участка миокарда. При завершении реканализации и реперфузии миокарда до начала необратимого повреждения, продолжается депрессия миокардиальной функции на уровне энергетического обмена клеток, однако при этом некроз не развивается. Для описания этого явления (постишемической дисфункции миокарда без некроза) носящего временный характер и исчезающего после стабилизации энергетического клеточного потенциала, было предложено название «оглушенный миокард» [79, 133].

У человека в сравнении с экспериментальными животными, спасение миокарда в большей степени зависит от количества пораженных артерий (одно- или многососудистое поражение), развития коллатерального кровообращения, степени коронарной окклюзии и состояния свертывающей системы крови. Распространение некроза происходит от эндокардиальных слоев миокарда к эпикардиальным и достигает своей максимальной выраженности в течение нескольких часов. При хорошо развитом коллатеральном кровообращении или при неполной окклюзии ИСКА, или при перемежающейся окклюзии возможно значительное увеличение «терапевтического окна» (временного промежутка, в течение которого лечебные мероприятия наиболее эффективны). Восстановление коронарного кровотока в ИСКА в течение 2-х часов от начала заболевания, может предотвратить развитие крупноочагового некроза миокарда. Такое явление получило название «абортированный инфаркт» [185]. Поэтому основой современного лечения ОИМ является восстановление кровотока в ИСКА.

Реперфузионная стратегия определяется врачом с учетом конкретных условий и возможностей лечебного учреждения: либо фармакологическая реперфузия, т.е. ТЛТ, либо чрескожное вмешательство (ЧКВ), либо их сочетание в рамках фармакоинвазивной реперфузии. При определении выбора стратегии лечения в каждом случае необходимо ориентироваться на стратификацию риска, качество и продолжительность жизни, длительность госпитализации и возможные неблагоприятные события в результате медикаментозного и/или хирургического лечения.

Первая часть нашей работы состояла в сравнении частоты выполнения и эффективности современных методов реперфузии миокарда – тромболизиса и первичного ЧКВ – у пациентов с острым инфарктом миокарда разного возраста: до 70 лет и старше.

#### **4.1.2 Анализ реперфузионных мероприятий у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми пациентами**

Согласно возрастной классификации ВОЗ возраст 60–74 года считается пожилым, а 75 лет и старше – старческим. Но эти границы являются условными, поэтому в медицинских исследованиях, в частности в кардиологии, при изучении различных проблем у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с более молодыми больными, определяют различные возрастные границы между группами. В литературе можно встретить деление групп на границах 60, 65, 70 и 75 лет. Такое различие зависит от исследуемой патологии, задач исследования, и соответственно, от анализируемых групп. Учитывая, что в 2011 году средняя продолжительность жизни мужчин в России составила 64,3 года, а женщин — 76,1 лет [35], для получения достаточных для статистической обработки групп пациентов мы разделили больных на границе 70 лет. Кроме этого, по основным клинико-анамнестическим характеристикам на момент поступления, таких как частота гипертонической болезни, курения, постинфарктного кардиосклероза, дислипидемии и т.д., наши больные являются значительно более тяжелыми, чем в

Западно-Европейских странах, согласно европейскому регистру [26]. Исходя из этого, есть основание считать, что наши пациенты 70 лет соответствуют пациентам более старшего возраста в Западно-Европейских странах. Таким образом, средний возраст больных в «старшей» группе составил 76,3 г., а в «младшей» – 55,3 г.

Больные  $\geq 70$  лет по большинству клинико-анамнестических характеристик на момент поступления в отделение, включая такие факторы риска ИБС как гипертоническую болезнь, сахарный диабет, курение, а также почечную недостаточность, были значительно более тяжелыми, чем больные  $< 70$  лет и в результате интегральный риск летального исхода Grace у них был выше в 5 раз: 10% против 2%. При этом необходимо учитывать, что наиболее тяжелые больные, которые умирали до проведения реперфузионных мероприятий или имели противопоказания к ним, не включались в настоящее исследование. Преобладание женщин в старшей возрастной группе обусловлено общеизвестным фактом более короткой продолжительности жизни мужчин в нашей популяции, т.к. большинство мужчин вследствие различных причин чаще не доживают до 70 лет. Пациенты старшей возрастной группы чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, а также чаще поступали с явлениями истинного кардиогенного шока. Несмотря на более частое наличие постинфарктного кардиосклероза, т.е. осведомленности об этом заболевании у больных  $\geq 70$  лет, задержка от начала ангинозного приступа до госпитализации, которая зависит от скорости вызова бригады скорой медицинской помощи, между группами не различалась и составила 2,5 часа. Возможно, что у больных старшей возрастной группы, при сопутствующих заболеваниях, таких как сахарный диабет, заболевание часто протекает без выраженного ангинозного приступа, что и приводит к задержке вызова скорой медицинской помощи.

Более высокий возраст и более длительный анамнез ИБС обусловили и более тяжелое поражение коронарного русла, что проявилось высоким индексом SYNTAX и высокой частотой 3-х-сосудистого поражения коронарных артерий.

Тромболизис как первичный метод реперфузии ИСКА в «старшей» группе использовали несколько чаще: 55% против 48%, а первичное ЧКВ – реже: 45% против 52%, но без статистической значимости между группами по этим показателям. Но если у более «молодых» пациентов тромболизис чаще проводили на догоспитальном этапе, то в «старшей» возрастной группе – чаще уже после госпитализации в стационар. Из литературы известно, что у пациентов старшей группы риск осложнений, в том числе геморрагических, выше, чем у более молодых пациентов. Вероятно, это является причиной того, что врачи скорой помощи отказывались от проведения этой терапии. И только после поступления в стационар, после уточнения анамнеза, а в отдельных случаях – получения результатов анализов по Сито! – принималось решение о ТЛТ.

Несмотря на различия в исходном состоянии и тот факт, что у пациентов  $\geq 70$  лет ТЛТ чаще проводилась в стационаре, т.е. позже, чем у пациентов  $< 70$  лет, частота реперфузии после тромболизиса между группами статистически не различалась. Исходя из известного факта, что чем раньше проводится ТЛТ, тем она эффективнее, логично было бы ожидать, что в «старшей» группе частота реперфузии должна быть ниже. Возможно, отсутствие такого различия обусловлено относительно небольшим числом наблюдений.

У больных  $\geq 70$  лет реже проводились КАГ после ТЛТ: 39% против 61%, хотя это различие статистически не значимо. Еще реже в этой группе при проведении экстренной КАГ выполнялась ангиопластика и стентирование после ТЛТ (как спасительные, которые выполняются экстренно при отсутствии признаков реперфузии ИСКА после ТЛТ, так и отсроченные, которые выполняются в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии в течение первых 24 часов после ТЛТ): 18% против 46% ( $p < 0,05$ ). Как правило, при сохранении окклюзии коронарной артерии всегда проводилась попытка ее механической реканализации, но далеко не всегда она была успешной, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Отказ от проведения стентирования КА после успешного тромболизиса у больных старческого возраста происходит при наличии бляшки с выраженным кальцинозом, особенно при Syntax  $> 30$ , когда

ангиопластика малоэффективна. Редкое проведение стентирования КА в «старшей» группе является одной из причин более высокой частоты рецидивов ИМ: 15% против 4% ( $p < 0,05$ ).

Такое различие в частоте выполнения ЧКВ в разных возрастных группах отмечают многие авторы [53, 58, 126]. В частности, в 2013 году опубликованы результаты российского многоцентрового исследования «РЕКОРД-2», в котором показано, что возраст больных  $\geq 65$  лет является фактором, определяющим отказ от выполнения рекомендаций по лечению ОИМ, в том числе, проведения ЧКВ [53]. Конечно, у пациентов старшего возраста закономерно повышается частота противопоказаний к ЧКВ и риск его проведения. Решение о соотношении польза/риск этой процедуры, особенно у больных старческого возраста, является трудной и, вероятно, пока нерешенной задачей.

В 2010 году был проведен метаанализ по сравнению ранней рутинной ЧКВ с выборочной ЧКВ после успешного тромболизиса [75]. В этот анализ было включено 7 соответствующих исследований. Обнаружено, что ранняя рутинная ЧКВ статистически значимо уменьшает частоту реинфарктов и рецидивирующей ишемии миокарда в течение 1 месяца, без повышения частоты геморрагических осложнений. Преимущество фармакоинвазивной стратегии сохраняется в течение 1 года. В рамках этой работы был проведен регрессионный анализ связи между исходным риском пациентов и конечными точками на 30 день. Исходный риск определялся как частота конечных точек в контрольных группах (т.е. при выборочной ЧКВ) в каждом исследовании. Обнаружена тенденция к повышению эффективности фармакоинвазивной стратегии при увеличении исходного риска. Т.е. чем выше исходный риск пациента, тем более эффективной является выполнение рутинной ЧКВ после успешного тромболизиса.

С другой стороны, согласно проведенному дополнительному анализу данных исследования TRANSFER-AMI, у пациентов старшей возрастной группы проведение рутинного ЧКВ после тромболизиса, особенно успешного в плане реперфузии ИСКА, может быть неоправданным. Поэтому однозначно оценивать тот факт, что у больных старшей возрастной группы в нашем исследовании реже

проводилось ЧКВ, чем в более молодой группе, пока не представляется возможным. Необходимы дальнейшие исследования по этому вопросу.

У пациентов старшей возрастной группы более часто наблюдались геморрагические осложнения: 22% против 10% ( $p < 0,05$ ). Известно, что возраст является одним из основных критериев не только тромботических, но и геморрагических осложнений. Поэтому возраст входит во все шкалы, которые предложены для оценки риска геморрагических осложнений у больных острым коронарным синдромом: CRUSADE, ACUTY-HORISONS, ACTION [174] [106]. С увеличением возраста увеличивается частота и хронической почечной недостаточности: у наших больных она составила 32% против 9% ( $p < 0,05$ ). Это еще один ключевой критерий риска геморрагических осложнений, который также входит во все выше перечисленные шкалы. Кроме этого, женский пол, представители которого преобладают в старшей группе, тоже является критерием повышенного риска геморрагических осложнений. При развитии геморрагических осложнений у больных острым коронарным синдромом резко возрастает риск летального исхода [143]. Это является следствием не только и не столько непосредственно кровотечения, а наиболее часто – отмены противотромботической терапии и развития тромботических осложнений, рецидивов инфаркта миокарда [163]. Кроме этого, существуют экспериментальные данные, что синтез и высвобождение эритропоэтина, который происходит в ответ на анемию как результат кровотечения, повышает функциональную активность тромбоцитов и ингибитора активатора плазминогена-1 и эта ответная реакция сохраняется достаточно долго после такого эпизода [170]. Летальность среди наших больных старшей возрастной группы при развитии кровотечений (снижение гемоглобина  $\geq 20\%$ ) имела тенденцию к повышению по сравнению с больными без кровотечений: 23% против 16% (н.д.). Поэтому профилактика геморрагических осложнений является не менее важной задачей, чем проведение противотромботической терапии. Известно, что выполнение ЧКВ повышает риск геморрагий [143]. Можно предположить, что если лечить этих больных более «агрессивно», более часто

выполнять инвазивные процедуры, то частота геморрагических осложнений еще увеличится. Это является дополнительным ограничением для рутинного выполнения ЧКВ у больных старшей возрастной группы после успешного тромболизиса. В настоящее время отсутствуют четкие алгоритмы выбора правильной стратегии лечения при одновременно высоком риске и тромботических и геморрагических осложнений, особенно у больных старческого возраста.

#### **4.2 Эффективность и безопасность тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда старческого возраста**

Вторая часть нашей работы была посвящена анализу и сравнительной эффективности основных методов реперфузии миокарда – тромболизиса и первичного ЧКВ у больных с острым инфарктом миокарда старческого возраста –  $\geq 75$  лет.

Согласно отечественным рекомендациям, при отсутствии противопоказаний, ТЛТ следует проводить у больных ИМпST, если время от начала ангинозного приступа не превышает 12 часов, так как восстановление коронарного кровотока в этот промежуток времени достоверно улучшает прогноз. Наиболее оптимальным временем для проведения тромболитической терапии считаются первые 3 часа заболевания [28].

Исследование FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists) выявило зависимость между смертностью и временем от появления симптомов до начала тромболитической терапии. Было доказано, что максимальный эффект тромболитических препаратов достигается при введении лекарства через 2–3 часа от начала заболевания. Подтверждение пользы ранней реперфузии получено также в ретроспективном анализе исследования MITI: среди пролеченных до 70 мин. от начала приступа пациентов наблюдалось 7-кратное снижение смертности по сравнению с пациентами, пролеченными позже 70 мин (8,7% против 1,2%). Т.е. эффективность лечения напрямую зависит от времени, прошедшего от начала болевого симптома до начала лечения.

Согласно данным нашего исследования среднее время от начала заболевания до поступления в стационар в группе ТЛТ у пациентов 75 лет и старше составило 180 (120–420) минут. В 2010 году на Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Москва) академик Е.И. Чазов представил данные о среднем времени от появления клинических симптомов ОИМ до госпитализации в стационар и оно составило 4 ч 28 мин, что существенно больше времени, полученном в нашем исследовании. Сокращение времени поступления в нашей работе, в сравнении с данными Е.И. Чазова, вероятно связано с активно проводимыми образовательными и обучающими мероприятиями, которые в настоящее время являются приоритетным элементом медицинской помощи. В нашем городе проводится активное информирование населения о симптомах заболевания и тактике поведения при затяжном ангинозном приступе, а также разрабатываются и внедряются алгоритмы обучения поведению населения в неотложных ситуациях (школы здоровья и т.д.).

В г. Томске в 2011 году в 50% всех случаев ОИМ тромболизис выполнялся на ДГЭ [26]. Однако по данным нашего исследования, у больных старшей возрастной группы в большинстве случаев (64,2%) проведение ТЛТ осуществлялось в стационаре. Вероятно, связано это с тем, что большинство врачей СМП учитывают высокие риски развития осложнений в виде геморрагических инсультов и кровотечений, которые значительно увеличиваются у больных старше 75 лет, и поэтому воздерживаются от введения тромболитика.

Нами выполнена оценка эффективности тромболизиса через 90 минут от начала введения препарата. У пациентов старческого возраста ( $\geq 75$  лет), несмотря на высокую эффективность тромболитической терапии – в 81,5% всех случаев были получены признаки реперфузии коронарной артерии – госпитальная летальность оставалась высокой, составив 17,3%. Это согласуется с данными исследования Сыркиной А.Г., которой было показано, что реперфузия ИСКА значительно снижает летальность у пожилых больных, практически не влияя на этот показатель у старых пациентов [41].

В исследовании GUSTO-1 госпитальная летальность у больных ОИМ 75–85 лет составила 19,6%, что несколько выше полученных значений в нашем исследовании (17,3%). По данным многих авторов госпитальная летальность значительно увеличивается после 65 лет и составляет от 18,5 до 50%, в среднем 30–35% [41].

#### **4.3 Эффективность и безопасность первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда старческого возраста**

Альтернативой тромболизису для достижения реперфузии является чрескожное коронарное вмешательство. Проведение первичного ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии, также как и ТЛТ, показано в первые 12 часов заболевания, при условии, что оно может быть выполнено опытным оператором в первые 60 мин от момента первого врачебного контакта. При кардиогенном шоке ПЧКВ может быть выполнено и в более поздний срок, но не позднее 18 часов от появления симптомов шока.

В нашей работе медиана времени от появления симптомов до поступления в стационар составила 200 (120–368) минут. А медиана времени от начала ОИМ до начала реперфузии составила 320 (220–710) минут. Согласно данным последних современных рекомендаций по лечению пациентов ОИМ с подъемом сегмента ST время «первый медицинский контакт – баллон» должно составлять менее 120 минут [98]. При этом важным временным показателем ЧКВ является время «дверь-баллон». По данным, представленным в 2009 г. Rathore и соавт., этот показатель очень тесно коррелирует с показателем летальности после первичной ЧКВ. У больных высокого риска с потенциально большим объемом поражения миокарда (все пациенты, включенные в наше исследование), наблюдается наиболее выраженная зависимость. Больным, включенным в группу высокого риска, жизненно необходимо быстрое и максимальное спасение миокарда [152], поэтому задержка реперфузии даже в 90 минут не является безопасной и приемлемой. Согласно данным Американского национального сердечно-

сосудистого регистра при проведении многофакторного анализа между временем дверь-баллон и смертностью выявлена прямая нелинейная связь: если время дверь-баллон составило 30 минут, то смертность – 3%, если 60 минут, то 4,3%, а если 120 минут, то 5,6% и т.д. [152]. В США в 1999–2002 годах это время достигало 180 минут, а по данным исследования FINESS – в группе ПЧКВ оно составило 2,2 часа [97]. В нашем исследовании время «дверь-баллон» у больных 75 лет и старше составило 120 минут, что существенно больше времени, указанном в рекомендациях – 90 минут. Вероятно, временная задержка связана с принятием решения дежурными докторами о проведении инвазивной процедуры не сразу, а только после тщательного сбора анамнеза и получения результата анализов, чтобы уменьшить риск возможных осложнений. С учетом таких временных задержек фармако-инвазивный подход представляется наиболее приемлемым.

Летальность среди пациентов старческого возраста ( $\geq 75$  лет) в группах ПЧКВ, ТЛТ и ФИС статистически значимо не различалась, однако в группе ПЧКВ была несколько выше 22,1%, чем в других группах: ТЛТ – 17,3% и ФИС – 19,1%. Объяснить такое увеличение летальности возможно тем, что в наше исследование включались пациенты с развившимся кардиогенным шоком, которым показано в ранние сроки проведение ПЧКВ, так как тромболитическая терапия лишь в незначительной степени улучшает клинические исходы при КШ (GISSI) [69]. Т.е. в группе ПЧКВ оказались самые тяжелые больные с кардиогенным шоком, что и привело к ухудшению результатов.

На сегодняшний день единственным подходом, четко подтвердившим возможность снижения риска КШ у больных с ОКС, является наиболее раннее проведение реваскуляризации коронарных сосудов. По данным клинических исследований и крупных регистров, рекомендуемая в настоящее время стратегия ургентной реперфузии является наилучшим способом профилактики развития КШ.

#### **4.4 Эффективность и безопасность фармакоинвазивной реперфузии у больных острым инфарктом миокарда старческого возраста**

Согласно современным клиническим рекомендациям всем больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после успешной тромболитической терапии необходимо проводить коронарную ангиографию и по показаниям – чрескожное коронарное вмешательство [99]. Но в исследования, на которых основаны эти рекомендации, больные старшей возрастной группы включаются, как правило, в значительно меньшей пропорции, по сравнению с их долей в общей популяции больных [58, 121, 134]. Как следствие, летальность больных в наблюдательных исследованиях (регистрах) значительно выше, чем в рандомизированных исследованиях. Поэтому эти рекомендации в отношении больных старческого возраста менее убедительны, чем для более молодых пациентов.

Ограничением нашего исследования явилось то, что в него не включались больные, умершие в течение 1-х суток заболевания. Большинство из них поступают с большой задержкой времени от начала заболевания, с тяжелой сопутствующей патологией, с симптомами рефрактерного кардиогенного шока. Все лечебные мероприятия, в том числе и реперфузионные, у этой категории больных уже исходно являются малоэффективными. Изучать в этой группе пациентов эффективность ТЛТ нецелесообразно, т.к. им необходимо проведение первичного ЧКВ. Для получения более однородного материала, подходящего для статистической обработки было принято решение не включать их в исследование. Поэтому полученные результаты нельзя экстраполировать на всех больных старческого возраста. Необходимо учитывать, что за рамками анализа остались самые тяжелые больные.

В нашем исследовании частота реперфузии коронарной артерии через 90 минут после ТЛТ составила 44%. Если провести сравнение с данными литературы, это меньше, чем после стрептокиназы в общей группе больных – 48%, и значительно меньше, чем после тенектеплазы – 64% [8]. В первой части нашей работы при сравнении частоты медикаментозной реперфузии у больных

$\geq 70$  лет с более молодыми пациентами мы не обнаружили статистически значимых различий. У пациентов  $\geq 75$  лет эта эффективность значительно ниже. Вероятно, при увеличении возраста с 70 до 75 лет в среднем в группах быстро уменьшается эффективность ТЛТ. Логично объяснить такое снижение частоты коронарной реперфузии быстрым увеличением тяжести поражения коронарного русла и возможно истощением плазминогена у больных старческого возраста.

При сравнении больных с косвенными признаками реперфузии КА после ТЛТ и без них, обращает на себя внимание, что среди больных без признаков реперфузии было значительно больше больных с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе и с трехсосудистым поражением коронарного русла по данным КАГ. Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе наиболее вероятно обусловлены атеросклерозом сонных и/или церебральных сосудов. Таким образом, более распространенное поражение артериального русла, что в последнее время получило название «мультифокальный атеросклероз», ассоциируется с меньшей эффективностью ТЛТ. Это соответствует данным литературы о более тяжелом прогнозе инфаркта миокарда на фоне мультифокального атеросклероза [3].

В группе пациентов  $\geq 75$  лет с ЭКГ-признаками реперфузии КА при проведении отсроченной КАГ оказалось, что кровоток в ИСКА у 16,7% больных вообще отсутствовал (TIMI 0) а у 40% соответствовал TIMI-1, что также расценивается как отсутствие кровотока. Таким образом, более чем у половины больных старческого возраста с косвенными признаками реперфузии КА после ТЛТ (56,7%) сохраняется окклюзия коронарной артерии. Это значит, что традиционные косвенные признаки реперфузии КА – уменьшение подъема сегмента ST на  $\geq 50\%$  – не отражают факт восстановления антеградного кровотока у пациентов старческого возраста. Вероятно, уменьшение подъема сегмента ST в данном случае отражает улучшение тканевой перфузии за счет улучшения коллатерального кровотока. Известно, что степень миокардиальной перфузии по контрастированию не коронарной артерии, а самого миокарда (blush), определяемой по шкале TIMI myocardial perfusion grade (TMP grade), и которая

определяется не только антеградным, но и коллатеральным кровотоком, является независимым предиктором исхода заболевания [111]. Но наименьшая летальность наблюдается у больных при достижении полноценного кровотока TIMI 3 по эпикардиальной артерии в сочетании с восстановлением миокардиальной перфузии TMP grade 3 [112]. Поэтому только улучшение миокардиальной перфузии не снимает задачу восстановления антеградного кровотока в инфаркт-связанной КА. Учитывая, что у пациентов старческого возраста по нашим данным отсутствуют надежные косвенные признаки реперфузии КА, логично сделать вывод, что независимо от динамики ЭКГ после ТЛТ, всем этим пациентам необходимо проведение спасительного ЧКВ. Но такой подход ограничен следующими обстоятельствами.

Во-первых, пациенты старческого возраста как правило имеют большое количество сопутствующей патологии, что ограничивает возможности инвазивных процедур. Во-вторых, тяжелое поражение коронарного русла с кальцинозом атеросклеротических бляшек не дает возможности провести баллонную ангиопластику и процедура часто ограничивается коронарной ангиографией. В настоящей работе стентирование проведено только у 70% и 76,3% пациентов в группах отсроченной и спасительной ангиопластики соответственно. В-третьих, ЧКВ часто сопровождается развитием феномена no-reflow. И если после ТЛТ была достигнута полноценная миокардиальная перфузия, даже без восстановления антеградного кровотока в КА, то проведение ЧКВ с развитием феномена no-reflow может только ухудшить эту перфузию, и соответственно, прогноз заболевания.

Частота феномена no-reflow была выше в группе с неэффективной ТЛТ: 18,4 против 6,7% (н.д.). Это подтверждает данные о более высокой частоте этого феномена в группах с первичным и спасительным ЧКВ по сравнению с отсроченным ЧКВ [9]. Один из основных предполагаемых механизмов развития этого феномена – это микроэмболизация дистального русла при механическом разрушении тромба в коронарной артерии [156], что чаще происходит во время выполнения спасительного ЧКВ.

Летальность в группе с неэффективной ТЛТ была закономерно выше, чем у пациентов с косвенными признаками коронарной реперфузии: 26,3 против 10% ( $p=0,09$ ). Это результат подтверждает тот факт, что восстановление миокардиальной перфузии улучшает исход заболевания, даже на фоне сохраняющейся окклюзии КА.

#### **4.5 Эффективность и безопасность отсроченной ангиопластики после успешной тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда старческого возраста**

Согласно данным настоящего исследования, среди пациентов старческого возраста частота выполнения отсроченной КАГ и ЧКВ после успешного тромболиза зависит от возраста: чем выше возраст, тем реже проводится эта процедура. Этот факт соответствует данным литературы, в которой возраст рассматривается как одна из причин отказа от выполнения инвазивной процедуры [53]. Новизной проведенного исследования является то, что эта закономерность сохраняется и среди пациентов старческого возраста. Пациенты, направленные на ЧКВ после успешно проведенного тромболиза были более «легкими», в сравнении с пациентами, которым ЧКВ не проводилась. Чем выше возраст пациента, тем больше сопутствующих заболеваний и мультифокального атеросклероза, которые ограничивают проведение ЧКВ. В данном исследовании одной из причин отказа от проведения ЧКВ послужило наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения: в группе без ЧКВ их было значительно больше чем в группе с ЧКВ. Во-первых, это признак мультифокального атеросклероза, что предполагает более тяжелое поражение коронарного русла и уменьшает шанс на выполнение ЧКВ после диагностической КАГ. Во-вторых, при решении вопроса о проведении ЧКВ учитывается исходное функциональное состояние пациента. Если это состояние до развития ИМ было тяжелое (пациент с ОНМК в анамнезе был ограничен в движениях, плохо обслуживал себя), то это, как правило, является причиной отказа от выполнения ЧКВ.

Напротив, наличие кардиогенного шока является показанием для проведения ЧКВ, и результаты настоящего исследования подтверждают выполнение этой клинической рекомендации: в группе ЧКВ было достоверно больше больных с кардиогенным шоком.

Среди 96 пациентов  $\geq 75$  лет с острым ИМ после успешной тромболитической терапии только 30 больных (31%) были направлены в ангиографическую лабораторию для проведения отсроченного ЧКВ. Остальным больным продолжалась консервативная терапия.

У абсолютного большинства больных, направленных на инвазивную процедуру – 70% – удалось провести механическую реканализацию и имплантировать коронарные стенты. Частота осложнений ЧКВ представляется достаточно низкой. Недостоверное увеличение количества кровотечений после ЧКВ было обусловлено кровотечениями из места пункции бедренной артерии. В настоящее время эта проблема решается более частым использованием радиального доступа. Всего у 2-х пациентов (6,7%) после ЧКВ наблюдалась контраст-индуцированная нефропатия. Также у 2-х пациентов (6,7%) при механической реканализации окклюзированной КА был отмечен феномен no-reflow. Поэтому представляется, что выполнение отсроченного ЧКВ согласно рекомендациям является целесообразным у пациентов старческого возраста после успешного тромболизиса.

Следует принимать во внимание, что при выборе метода коронарной реперфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда, польза рутинного стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда после проведения тромболитической терапии с косвенными признаками коронарной реперфузии реализуется в течение 1 года наблюдения в виде уменьшения комбинированной конечной точки летальность + рецидив ИМ.

Необходимо также обратить внимание на то, что у обследованных пациентов в обеих группах была сохраненная фракция левого желудочка: в среднем более 50%. Учитывая, что мы не включали в анализ больных,

поступивших в агональном состоянии, с рефрактерным кардиогенным шоком, с сопутствующими заболеваниями с ожидаемой продолжительностью жизни менее года, можно предположить, что больные с очень низкой фракцией выброса погибают именно в первые сутки заболевания. Поэтому полученные результаты справедливы для пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, которую можно определить, учитывая разброс показателей, вероятно как  $\geq 45\%$ .

Летальность за госпитальный и отдаленный периоды в обеих группах статистически не различалась. Потому как результаты зависят не только и не столько от характера поражения коронарного русла (как правило, многососудистое поражение), как от тяжести сопутствующих заболеваний и комплаентности к терапии в течение года.

#### **4.6 Результаты реперфузионных стратегий у больных 75 лет и старше**

Согласно рекомендациям по ведению больных с ОИМ старческого возраста [58], возраст не является противопоказанием для проведения реперфузионных мероприятий. Однако нельзя забывать, что предполагаемые выгоды реваскуляризации в сравнении с консервативным лечением у больных старческого возраста минимальны, в этой связи решение применения у них ПЧКВ, ТЛТ и ФИС или не применения должно быть тщательно взвешено.

Проведенное нами исследование обнаружило преимущество только ТЛТ у пациентов старческого возраста перед ПЧКВ и ФИС, в виде уменьшения частоты рецидивов ишемии миокарда, а также комбинированной конечной точки. Вероятно, это обусловлено двумя причинами. Во-первых, в группах с инвазивными процедурами достоверно больше было больных с явлениями КШ при поступлении. Этим больным, согласно рекомендациям, старались чаще провести стентирование КА. Но наличие КШ при поступлении закономерно ухудшает исходы заболевания. В группах инвазивных процедур летальность была выше, чем в группе ТЛТ, хотя различие не достигло статистической значимости. Соответственно, чем больше умерших, тем меньше постинфарктной стенокардии и наоборот. Во-вторых, мы обнаружили, что у большинства пациентов

старческого возраста, при наличии косвенных признаков реперфузии миокарда, сохраняется окклюзия ИСКА. Соответственно, у этих больных отсутствует риск её повторной окклюзии, а значит развития рецидива ишемии миокарда и рецидива ИМ.

## ВЫВОДЫ

1. Пациентам  $\geq 70$  лет по сравнению с более молодыми в качестве первичной стратегии реперфузии чаще используется тромболизис в стационаре, чем на догоспитальном этапе или ангиопластика. Частота реперфузии коронарной артерии на 90-й минуте от начала тромболизиса в старшей возрастной группе не отличается от более молодых пациентов: 51% и 55%. Пациентам  $\geq 70$  лет по сравнению с более молодыми пациентами после тромболизиса реже проводится стентирование коронарной артерии.

2. Среди пациентов  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда после тромболизиса с косвенными признаками реперфузии миокарда только 31% направляются для проведения отсроченного ЧКВ, при этом более старший возраст, наличие в анамнезе перенесенного ОНМК и отсутствие кардиогенного шока ассоциируются с более редким направлением на отсроченное ЧКВ.

3. У пациентов  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда после проведения тромболитической терапии с косвенными признаками коронарной реперфузии и выполнения коронарной ангиографии отсроченное стентирование коронарной артерии выполняется только в 70% случаев. Основная причина невыполнения стентирования – тяжелое поражение коронарного русла. Чрескожное коронарное вмешательство у пациентов старческого возраста является относительно безопасной процедурой, так как польза ее проведения превышает риск развития контрастиндуцированной нефропатии и геморрагических осложнений.

4. У пациентов  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда и с косвенными признаками реперфузии миокарда после тромболитической терапии (уменьшение подъема сегмента  $ST \geq 50\%$  через 90 минут в информативных отведениях) в 56,7% случаев кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии отсутствует (кровоток TIMI 0-1).

5. У пациентов  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда и косвенными признаками реперфузии после тромболизиса в группах при продолжении консервативной терапии и при направлении на отсроченное ЧКВ различий по

частоте летальных исходов и рецидивов инфаркта миокарда в течение госпитального периода и 1 года после заболевания не обнаружено.

6. Стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда и косвенными признаками реперфузии миокарда после тромболизиса уменьшает частоту комбинированной конечной точки летальность+рецидив ИМ в течение 1 года после заболевания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Оценивая эффективность тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда необходимо учитывать, что у больных старческого возраста ( $\geq 75$  лет) общепринятые косвенные критерии коронарной реперфузии – снижение сегмента ST в информативных отведениях на  $\geq 50\%$  через 90 минут после введения тромболитика – в большинстве случаев (56,7%) не отражают факт восстановления антеградного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии, т.е. кровоток отсутствует (кровоток TIMI 0-1).

Пациентов  $\geq 75$  лет с острым инфарктом миокарда после проведения тромболитической терапии с косвенными признаками коронарной реперфузии показано направлять на рутинное ЧКВ, т.к. стентирование инфаркт-связанной коронарной у этих пациентов уменьшает частоту комбинированной конечной точки летальность+рецидив ИМ в течение 1 года после заболевания.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|                 |                                                    |
|-----------------|----------------------------------------------------|
| БАП             | – баллонная ангиопластика                          |
| ВОЗ             | – всемирная организация здравоохранения            |
| ВТК             | – ветвь тупого края                                |
| ДА              | – диагональная артерия                             |
| ДГЭ             | – догоспитальный этап                              |
| ИБС             | – ишемическая болезнь сердца                       |
| ИМ              | – инфаркт миокарда                                 |
| ИМТ             | – индекс массы тела                                |
| ИСКА            | – инфаркт-связанная коронарная артерия             |
| КА              | – коронарная артерия                               |
| КАГ             | – коронарная ангиография                           |
| КШ              | – кардиогенный шок                                 |
| ЛЖ              | – левый желудочек                                  |
| ЛКА             | – левая коронарная артерия                         |
| ОА              | – огибающая артерия                                |
| ОИМ             | – острый инфаркт миокарда                          |
| (О)ИМпST/ STEMI | – (острый) инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST |
| ОКС             | – острый коронарный синдром                        |
| ОКСпST          | – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST |
| ОНМ             | – острое нарушение мозгового кровообращения        |
| ПИКС            | – постинфарктный кардиосклероз                     |
| ПКА             | – правая коронарная артерия                        |
| ПКАГ            | – первичная коронарная ангиопластика               |
| ПМК             | – первый медицинский контакт                       |
| ПНА             | – передняя нисходящая артерия                      |
| ПЧКВ            | – первичное коронарное вмешательство               |
| СД              | – сахарный диабет                                  |
| СК              | – стрептокиназа                                    |
| СМП             | – скорая медицинская помощь                        |

|        |                                                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ССЗ    | – сердечно-сосудистые заболевания                                                               |
| ССС    | – сердечно-сосудистая система                                                                   |
| ТЛТ    | – тромболитическая терапия                                                                      |
| ФВ     | – фракция выброса                                                                               |
| ФИС    | – фармако-инвазивная стратегия                                                                  |
| ФР     | – факторы риска                                                                                 |
| ХСН    | – хроническая сердечная недостаточность                                                         |
| ЧКВ    | – чрескожное коронарное вмешательство                                                           |
| ЭКГ    | – электрокардиограмма                                                                           |
| ЭхоКГ  | – эхокардиография                                                                               |
| GRACE  | – The Global Registry of Acute Coronary Events (всемирный регистр острого коронарного синдрома) |
| MBG    | – Myocardial Blush Grade – класстфикация миокардиальной микроциркуляции                         |
| NSTEMI | – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST                                                      |
| STEMI  | – ST-elevation Miocardial Infarction – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST                  |
| TIMI   | – Trombolysis In Myocardial Infarction – классификация восстановления кровотока при ИМ          |

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алекян, Б.Г. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации / Б.Г. Алекян, А.В. Абросимов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. – № 1. – С. 5–9.
2. Барбараш, Л.С. Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом ST / Л.С. Барбараш, В.И. Ганюков. – Кемерово, 2012. – С. 21–24.
3. Барбараш, Л.С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST / Л.С. Барбараш, В.В. Кашталап, М.В. Зыков [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 5. – С. 31–36.
4. Блужас, Й. Динамика заболеваемости острым инфарктом миокарда и риска острого коронарного синдрома среди населения Каунаса в 1986–2001 гг. / Й. Блужас, К. Буйвидайте, С. Домаркене // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 52–53.
5. Бокерия, Л.А. Хирургическая помощь при заболеваниях сердца: некоторые аспекты организации, доступности, эффективности / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, И.В. Самородская // Здоровоохранение. – 2007. – № 1. – С. 16–28.
6. Борель, К.Н. Прогнозирование сердечно-сосудистых событий у пациентов трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда (по данным проспективного 5-летнего клинико-эпидемиологического исследования): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Борель Ксения Ншановна. – Томск, 2015. – 30 с.
7. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. // Национальные клинические рекомендации – 2008. – С. 420– 422.
8. Вышлов, Е.В. Сравнительная эффективность стрептокиназы и тенектеплазы на догоспитальном этапе у больных инфарктом миокарда /

Е.В. Вышлов, Д.С. Севастьянова, В.Ю. Филюшкина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2013. – № 2. – С. 20–24.

9. Вышлов, Е.В. Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow / Е.В. Вышлов, Д.С. Севастьянова, А.Л. Крылов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 1. – С. 17–22.

10. Гарганеева, А.А. «Регистр острого коронарного синдрома» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда / А.А. Гарганеева С.А. Округин, Е.В. Ефимова [и др.] // Сердце. – 2013. – Т. 1 (12). – С. 37–41.

11. Гарганеева, А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в средне-урбанизированном городе Западной Сибири / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Ю.И. Зяблов // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2010. – № 2 (1) – С. 44–49.

12. Гарганеева А.А. Влияние демографической ситуации на эпидемиологию острой коронарной патологии в городской популяции на эпидемиологию острой коронарной патологии в городской популяции Западно-Сибирского региона / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, К.Н. Борель // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 11. – С. 62–66.

13. Гафаров, В.В. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977–2001) / В.В. Гафаров // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 48–50.

14. Голухова, Е.З. Заболевания сердечно-сосудистой системы – пандемия современной эпохи. Социальное значение и последствия [Электронный ресурс] / Е.З. Голухова. – Режим доступа: [http://heart-master.com/clinic/cardiovascular\\_disease/](http://heart-master.com/clinic/cardiovascular_disease/) (дата обращения: 15.05.2015).

15. Грацианский, Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный

синдром. Современное состояние проблемы лечения / Н.А. Грацианский // Кардиология. – 1997. – № 1. – С. 8–23.

16. Долженко, М.Н. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у лиц старших возрастных групп / М.Н. Долженко // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – № 6(8). – С. 16–21.

17. Елисеева, М.А. Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные особенности течения инфаркта миокарда среди мужчин и женщин различных возрастных групп / М.А. Елисеева, О.Н. Курочкина // Фарматека. – 2015. – № 9. – С. 45–50.

18. Елисеева, М.А. Клинико-анамнестические и лабораторно-функциональные особенности инфаркта миокарда среди мужчин и женщин пожилого возраста / М.А. Елисеева, О.Н. Курочкина // CardioСоматика. – 2015. – № 1. – С. 30–31.

19. Коркушко, О.В. Гериатрия: учеб. пособие / О.В. Коркушко; под ред. Д.Ф. Чеботарева. – М.: Медицина, 1990. – 24–52 с.

20. Коронарная ангиопластика после тромболитической терапии при инфаркте миокарда: выбор оптимальной стратегии лечения [Электронный ресурс] / Российское научное общество интервенционных кардиологов. – Режим доступа: <http://www.rnoik.ru/ru/?idx=592&PHPSESSID=b03e08e89d8644fbe7a49341427a6800> (дата обращения: 19.05.2015).

21. Кухарчук, В.В. Актуальные вопросы лечения атеросклероза / В.В. Кухарчук // Терапевтический архив. – 1996. – № 12. – С. 5–8.

22. Люсов, В.А. Рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения при остром инфаркте миокарда / В.А. Люсов, А.Ю. Лебедев, Е.В. Петрова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 88–93.

23. Мамедов, М.Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике [Электронный ресурс] : пособие для врачей / М.Н. Мамедов,

Н.А. Чепурина ; под ред. акад. РАМН Р.Г. Оганова. – М., 2007. – 39 с. – Режим доступа: [http://www. cardioproggress.ru/downloads/c8m0i23/сердечно-сосудистый%20риск.pdf](http://www.cardioproggress.ru/downloads/c8m0i23/сердечно-сосудистый%20риск.pdf) (дата обращения: 16.11.2013).

24. Марков, В.А. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда / В.А. Марков., Е.В. Вышков. – Томск : STT, 2011. – С. 8–36.

25. Марков, В.А. Сравнение эффективности стрептокиназы при болюсном и капельном введении у больных инфарктом миокарда / В.А. Марков, Е.В. Вышков, Е.В. Панфилова [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 9. – С. 26–29.

26. Марков, В.А. Фармакоинвазивная стратегия лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: реальная клиническая практика в Томске / В.А. Марков, С.В. Демьянов, Е.В. Вышков // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2011. – Т. 26, № 4. – С. 126–129.

27. Мелентьев, А.С. Гериатрические аспекты внутренних болезней / А.С. Мелентьев, В.С. Гасилин, Е.И. Гусев [и др.]. – М., 1995. – 394 с.

28. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8). – Приложение 1.

29. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81). – С. 379–472.

30. Округин, С.А. Заболеваемость нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда в г. Томске. Эпидемиологические параллели / С.А. Округин, А.Г. Гурченко, Ю.А. Зяблов [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2007. – № 1. – С. 15–16.

31. Ощепкова, Е.В. Трехлетний опыт работы регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях / Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев, В.И. Гриднев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2012. – Т. VII (XIX), № 1 – С. 5–9.

32. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под. общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М., 2006. – Т. 4, гл. 1–4, 10, 14. – С. 31–71, 111–125, 176–187, 261.

33. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 г. [Электронный ресурс]. – 33 с. – Режим доступа: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recomend\\_2\\_rkj\\_15.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recomend_2_rkj_15.pdf) (дата обращения: 09.06.2015).

34. Репин, А.Н. Системная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда у больных пожилого и старческого возраста / А.Н. Репин, А.Г. Сыркина, В.А. Марков // Клиническая медицина. – 2006. – № 3. – С. 39–43.

35. Росстат опубликовал данные о средней продолжительности жизни россиян в 2011 году [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.1nrf.com/media/facts/1699/> (дата обращения: 28.03.2013).

36. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 т. Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия / под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 19–40.

37. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень. – 2015. – № 317. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 07.04.2015).

38. Старение [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://extremed.ru/anatomy/82-generaldata/4320-starenie> (дата обращения: 04.04.2015).

39. Старенькая, И. Современная антитромботическая терапия у больных с острым Q-инфарктом миокарда [Электронный ресурс] / И. Старенькая. – Режим доступа: <http://www.health-ua.com/articles/949.html> (дата обращения: 20.08.2013).

40. Статистика: Продолжительность жизни в России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://ruxpert.ru/Статистика:Продолжительность\\_жизни\\_в\\_России](http://ruxpert.ru/Статистика:Продолжительность_жизни_в_России) (дата обращения: 10.04.2015).

41. Сыркина, А.Г. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии ОИМ у больных пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Сыркина Анна Геннадьевна. – Томск, 2002. – 140 с.

42. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения: метод. рекомендации / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаниани. – М.: РКИ Северопресс, 2004. – 48 с.

43. Третье универсальное определение инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2(100). – Приложение 1.

44. Фейгенбаум, Х. Эхокардиография / Х. Фейгенбаум ; пер. с англ. под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 1999. – 512 с.

45. Фролькис, В.В. Старение: нейрогуморальные механизмы / В.В. Фролькис. – Киев: Наукова думка, 1981. – С. 127.

46. Харченко, В.И. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России // В.И. Харченко, Е.П. Какорина, М.В. Корякин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 5–15.

47. Чазов, Е.И. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет / Е.И. Чазов, М.Я. Руда // Кардиология. – 1989. – № 11. – С. 11–15.

48. Чазов, Е.И. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда / Е.И. Чазов, Л.С. Матвеева, А.В. Мазаева [и др.] // Терапевтический архив. – 1976. – № 4. – С. 8–19.

49. Чеботарев, Д.Ф. Гериатрия. Геронтология [Электронный ресурс] / Д.Ф. Чеботарев, В.В. Фролькис, О.В. Коркушко ; под ред. Д.Ф. Чеботарева. – М., 1990. – С. 13–45. – Режим доступа: <http://gelib.ru/books/item/f00/s00/z00000008/index.shtml> (дата обращения: 11.06.2015).

50. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании

«Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5 (97). – С. 6–11.

51. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Практика, 1993. – 347 с.

52. Шпектор, А.В. Комбинированная реперфузия у больных острым инфарктом миокарда / А.В. Шпектор, , Е.Ю. Васильева, В.Г. Артамонов [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 6. – С. 27–30.

53. Эрлих, А.Д. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2») / А.Д. Эрлих, М.С. Харченко, О.Л. Барбараш [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22.

54. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // JACC. – 2013. – Vol. 61. – P. 485–510.

55. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators // N. Engl. J. Med. – 1997. – № 336 (23). – P. 1621–1628.

56. Akhras, F. Primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis for patients with acute myocardial infarction? Acute and late follow-up results in a new cardiac unit / F. Akhras, A.A. Ousa, G. Swan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 235–236.

57. Alan, K. Thrombolysis in elderly patients with acute myocardial infarction [Electronic Resource] / K. Alan // Am. J. Geriatr. Cardiol. – 2003. – Vol. 12(4). – URL: [http://www.medscape.com/viewarticle/460852\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/460852_2) (дата обращения: 12.07.2013).

58. Alexander, K.P. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology / K.P. Alexander, L.K. Newby, P.W. Armstrong [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115 (19). – P. 2570–2589.

59. Andersen, H.R. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction / H.R. Andersen, T.T. Nielsen, K. Rasmussen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349(8). – P. 733–742.

60. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) Trial in Patients With Stable Angina Pectoris / C.L. Grines, M.W. Watkins, G. Helmer [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1291–1297.

61. Antman, E.M. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) / E.M. Antman, D.T. Anbe, P.W. Armstrong [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 588–636.

62. Armstrong, P.W. Reperfusion paradox in ST-segment elevation myocardial infarction / P.W. Armstrong, E.W. Boden // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 155(6). – P. 389–391.

63. Armstrong, P.W. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. Primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study / P.W. Armstrong; WEST Steering Committee // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 (13). – P. 1530–1538.

64. Armstrong, P.W. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction / P.W. Armstrong, A.H. Gershlick, P. Goldstein [et al.]; STREAM Investigative Team // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368(15). – P. 1379–1387.

65. Arnold, A.E. Reasons for the lack of benefit of immediate angioplasty during recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute myocardial infarction: a regional wall motion analysis. European Cooperative Study Group / A.E. Arnold, P.W. Serruys, W. Rutsch [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 17. – P. 11–21.

66. Aversano, T. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial / T. Aversano, L.T. Aversano, E. Passamani [et al.] // *JAMA.* – 2002. – № 287(15). – P. 1943-51. – № 287(24). – P. 3212.

67. Baigent, C. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1849–1860.

68. Baigent, C. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither / C. Baigent, R. Collins, P. Appleby [et al.]; The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival. Collaborative Group // *BMJ (Clinical research ed).* – 1998. – Vol. 316. – P. 1337–1343.

69. Bates, E.R. Limitations of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction complicated by congestive heart failure and cardiogenic shock / E.R. Bates, E.J. Topol // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. – 18(4). – P. 1077–84.

70. Beohar, N. Predictors of long-term outcomes following direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / N. Beohar, C.J. Davidson, G. Weigold // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1103–1107.

71. Berger, A.K. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in elderly patients: does admission to a tertiary center improve survival? / A.K. Berger, M.J. Radford, H.M. Krumholz // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 143(5). – P. 768–776.

72. Birtwell, W.C. Support of systemic circulation and left ventricular assist by synchronous pulsation of extramural pressure / W.C. Birtwell, F. Giron, H.S. Soroff // *Trans Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* – 1965. – N 11. – P. 43–52.

73. Boer, M. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: A randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy / M. Boer, J. Ottervanger, A.W. van't Hof [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – Vol. 39. – 2002. – P. 1723–1728.

74. Boersma, E. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour / E. Boersma, A.C. Maas, J.W. Deckers [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348 – P. 771–775.

75. Borgia, F. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis / F. Borgia, S.G. Goodman, S. Halvorsen // *European Heart Journal.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2156–2169.

76. Bohmer, E. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (Norwegian study on DIstrict treatment of STElevation Myocardial Infarction) / E. Bohmer, P. Hoffmann, M. Abdelnoor [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 102–110.

77. Bonnefoy, E. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital

fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study / E. Bonnefoy, F. Lapostolle, A. Leizorovicz [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 825–9.

78. Brandler, E. Does the early administration of beta-blockers improve the inhospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? / E. Brandler, L. Paladino, R. Sinert // *Acad. Emerg. Med*. – 2010. – Vol. 17. – P. 1–10.

79. Braunwald, E. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction / E. Braunwald, R.A. Kloner // *Circulation*. – 1982. – Vol. 66. – P. 1146–1149.

80. Brouwer, M.A. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction / M.A. Brouwer, P.J. van den Bergh, W.R. Aengevaeren [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 659–665.

81. Cannon, C.P. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction / C.P. Cannon, C.M. Gibson, C.T. Lambrew [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 2941–2947.

82. Cannon, C.P. For the NRM 2 and 3 Investigators. Longer thrombolysis door-to-needle times are associated with increased mortality in acute myocardial infarction: an analysis of 85,589 patients in the National Registry of Myocardial Infarction 2+3 / C.P. Cannon, C.M. Gibson, C.T. Lambrew [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2000. – Vol. 35. – P. 376.

83. Cannon, C.P. 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 / C.P. Cannon, C.H. McCabe, D.J. Diver [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1994. – Vol. 24. – P. 1602–1610.

84. Cantor, W.J. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction / W.J. Cantor, D. Fitchett, B. Borgundvaag [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2705–2718.

85. Christensen, L.R. Streptococcal fibrinolysis: a proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin / L.R. Christensen // *J. Gen. Physiol.* – 1945. – Vol. 28. – P. 363–383.

86. Claude, J. Cost-effectiveness of invasive versus medical management of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease: findings of the randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic angina (TIME) [Electronic Resource] / J. Claude, C. Schindler, G.M. Kuster [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 2195–203. – URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.09.013> (date of access: 02.06.2014).

87. Clinical characteristics, hospital morbidity and mortality, and up to 1-year follow-up events of acute myocardial infarction patients: the first report from Iran / H. Ghadimi, F. Bishehsari, F. Allameh [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2006. – Vol. 17(7). – P. 585–591.

88. Collet, J.P. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy / J.P. Collet, G. Montalescot, M. Le May [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1326–1335.

89. Danchin, N. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction data from the French registry on acute ST-elevation (FAST-MI) / N. Danchin, P. Coste, J. Ferrieres [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 268–276.

90. Davies, M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes / M.J. Davies // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – P. 361–366.

91. De Boer, M.J. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy /

M.J. De Boer, J.P. Ottervanger, A.W. van 't Hof [et al.] // J Am Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39(11). – P. 1723-8.

92. De Luca, G. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty / G. De Luca, N. Ernst, F. Zijlstra [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1363–1367.

93. De Wood, M.A. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction / M.A. De Wood, J. Spores, R. Notske [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1980. – Vol. 303. – P. 897–902.

94. Di Mario, C. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomized, Multicenter trial / C. Di Mario, D. Dudek, F. Piscione [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P.559–568.

95. Elliott, M. Antman. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction / M. Antman Elliott, T. Anbe Daniel, Paul Wayne Armstrong [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. e82-e293.

96. Ellis, S.G. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction / S.G. Ellis, E.R. Da Silva, G. Heyndrickx [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 2280–2284.

97. Ellis, S.G. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction / S.G. Ellis, M. Tendera, M.A. de Belder [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358(21). – P. 2205–2217.

98. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 767–772.

99. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of

ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.

100. Estimates of global and regional premature cardiovascular mortality in 2025 / A. Roth, G. Nguyen, M.H. Forouzanfar [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – P. 1270–1282.

101. Fernandez-Aviles, F. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomized controlled trial / F. Fernandez-Aviles, J.J. Alonso, A. Castro-Beiras [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 1045–1053.

102. Fernández-Avilés, F. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial / F. Fernández-Avilés, J.J. Alonso, G. Peña [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 2. – P. 949–960.

103. 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 randomised trials of more than 1000 patients // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 311–22.

104. Five year outcomes after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single center experience / G. Parodi, G. Memisha, R. Valenti [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 1541–1544.

105. Fletcher, A.P. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy / A.P. Fletcher, N. Alkjaersig, F.E. Smyrniotis [et al.] // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* – 1958. – Vol. 71. – P. 287–296.

106. Flores-Ríos, X. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients [Electronic Resource] / X. Flores-

Ríos, D. Couto-Mallón, J. Rodríguez-Garrido [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2012. – doi: 10.1177/2048872612469885. – URL: <http://acc.sagepub.com/content/early/2012/11/27/2048872612469885> (date of access: 05.06.2013).

107. Fraser, A. Six steps to achieve evidence-based care / A. Fraser, E.S. Fenwick, D. Cohen // *Health Service Journal*. – 2012. – Vol. 122. – P. 22–24.

108. García, E. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction / E. García, J. Elízaga, N. Pérez-Castellano [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 605-11.

109. Gibbons, R.J. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups / R.J. Gibbons, D.R. Holmes, G.S. Reeder [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 685–691.

110. Gibson, C.M. Primary angioplasty compared with thrombolysis: new issues in the era of glycoprotein IIb/IIIa inhibition and intracoronary stenting / C.M. Gibson // *Ann Intern Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 841–847.

111. Gibson, C.M. Relationship of TIMI Myocardial Perfusion Grade to mortality after administration of thrombolytic drugs / C.M. Gibson, C.P. Cannon, S.A. Murphy [et al.]. – *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 125–130.

112. Gibson, C.M. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction / C.M. Gibson, C.P. Cannon, S.A. Murphy [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105(16). – P. 1909-13.

113. GRACE [Electronic Resource]. – URL: [http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk/acs\\_risk\\_content.html](http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html) (date of access: 02.04.2013).

114. Grines, C.L. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / C.L. Grines, K.F. Browne, J. Marco [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 673–679.

115. Grines, C.L. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study / C.L. Grines, DR. Jr. Westerhausen, L.L. Grines [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1713-9.

116. Grinfeld, L. Fibrinolytics versus primary angioplasty in acute myocardial infarction (FAP): a randomized trial in a community hospital in Argentina / L. Grinfeld, D. Berrocal, J. Bellardi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. A222.

117. Goldberg, R.J. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction / R.J. Goldberg, N.A. Samad, J. Yarzebski [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1162–1168.

118. Goodman, S.G. Acute ST segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence based Clinical Practice guidelines (8th Edition) / S.G. Goodman, V. Menon, C.P. Cannon [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 708S–775S.

119. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarcto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction // Lancet. – 1986. – Vol. 1. – P. 397–401.

120. Gender differences and the trend in the acute myocardial infarction: a 10-year nationwide population-based analysis / H.Y. Yang, J.H. Huang, C.Y. Hsu [et al.] // Scient. World J. – 2012. – Vol. 8. – doi:10/1100/2012/184075/.

121. Gurwitz, J.H. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction / J.H. Gurwitz, N.F. Col, J. Avorn // JAMA. – 1992. – Vol. 268(11). – P. 1417-22.

122. Hafiz, A.M. Contemporary clinical outcomes of primary percutaneous coronary intervention in elderly versus younger patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction / A.M. Hafiz, M.F. Jan, N. Mori [et al.] // J. Interv. Cardiol. – 2011. – Vol. 24(4). – P. 357-65.

123. Hamm, C.W. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / C.W. Hamm, J-P. Bassand, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2999–3054.

124. Hochman, J.S. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock / J.S. Hochman, L.A. Sleeper, J.G. Webb [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 625–634.

125. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? / S. Hardoon, P. Whincup, L. Lennon [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 598–604.

126. Holay, M.P. Clinical Profile of Acute Myocardial Infarction in Elderly (Prospective Study) / M.P. Holay, A. Janbandhu, A. Javahirani [et al.] // *JAPI.* – 2007. – Vol. 55. – P. 188–192.

127. Johs, J.A. Prevention of coronary artery reocclusion and reduction in late coronary artery stenosis after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. A randomized study of maintenance infusion of recombinant human tissue-type plasminogen activator / J.A. Johs, H.K. Gold, R.C. Leinbach // *Circulation.* – 1988. – Vol. 78(3). – P. 546–556.

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

129. Keeley, E.C. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 579–88.

130. Kerigan, A. Fibrinolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction / A. Kerigan // *CMAJ.* – 2002. – Vol. 166(6). – P. 708.

131. Killip, T. A survey of the coronary care unit: concept and results / T. Killip, J.T. Kimball // *Progr. Cardiovasc. Research.* – 1968. – Vol. 11. – P. 45–51.
132. Klein, L.W. Is patient frailty the unmeasured confounder that connects subacute stent thrombosis with increased periprocedural bleeding and increased mortality? / L.W. Klein // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1760–1762.
133. Kloner, R.A. Hibernation and stunning of the myocardium / R.A. Kloner, K. Przyklenk // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1877–1879.
134. Krumholz, H.M. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 Study / H.M. Krumholz, C.P. Gross, E.D. Peterson [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2003. – Vol. 146. – P. 839–847.
135. Kushner, F.G. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / F.G. Kushner, M. Hand, S.C. Jr. Smith [et al.] // *JACC.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2205–2241.
136. Laster, S.B. Incidence and importance of thrombolysis in myocardial infarction grade 3 flow after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction / S.B. Laster, J.H. Jr. O'Keefe, R.J. Gibbons // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78. – P. 623-6.
137. LATE study group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6–24 hours after onset of acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 759–766.
138. Le May, M.R. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT) / M.R. Le May, M. Labinaz, R.F. Davies [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37(4). – P. 985-91.

139. Le May, M.R. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study) / M.R. Le May, G.A. Wells, M. Labinaz [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 417–424.

140. Lesnefsky, E.J. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO-I angiographic experience / E.J. Lesnefsky, C.F. Lundergan, J.M. Hodgson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P. 331–337.

141. Lowel, H. Epidemiology and demographic evolution exemplified for cardiovascular diseases in Germany / H. Lowel, C. Meisinger // Med. Clin. – 2006. – Vol. 101(10). – P. 804–811.

142. Moreno, R. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction / R. Moreno, J. Lopez-Sendon, E. Garcia [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 598–603.

143. Moscuccia, M. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / M. Moscuccia, K.A.A. Fox, C.P. Cannonc [et al.] // European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24. – P. 1815–1823.

144. Nallamothu, B.K. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? / B.K. Nallamothu, E.R. Bates // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92(7). – P. 824-6.

145. Nallamothu, B.K. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NORMI)-3/4 analysis. / B.K. Nallamothu, E.R. Bates, J. Herrin [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111(6) – P. 761–767.

146. Patel, M.B. Age Associated Alterations in Structure and Function of the Cardiovascular System / M.B. Patel, E.H. Sonnenblick // Am. J. Geriatr. Cardiol. – 1998. – Vol. 7(2). – P. 15–22.

147. Pinto, D.S. Hospital Delays in Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction. Implications When Selecting a Reperfusion Strategy / D.S. Pinto, A.J. Kirtane, B.K. Nallamothu [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 2019–2025.

148. Primary angioplasty vs. early routine postfibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: The GRACIA 2 non-inferiority, randomized, controlled trial / F. Fernandez-Aviles, J.J. Alonso, G. Pena [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 949–960.

149. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction a quantitative review of 23 randomized trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 13–20.

150. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with STsegment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 569–578.

151. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 / ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Collaborative Group // *Lancet*. – 1988. – Vol. 2. – P. 349–360.

152. Rathore, S.S. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study [Electronic Resource] / S.S. Rathore, J.P. Curtis, J. Chen [et al.] // *BMJ*. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454739> (date of access: 14.09.2013).

153. Reiner, J.S. Evolution of early TIMI 2 flow after thrombolysis for acute myocardial infarction. GUSTO-1 Angiographic Investigators / J.S. Reiner, C.F. Lundergan, A. Fung [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 2441–2446.

154. Rentrop, K.P. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase / K.P. Rentrop, H. Blanke., K.R. Karsch [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 1979. – Vol. 2. – P. 354–363.

155. Results from NORDISTEMI [Electronic Resource]. – URL: [http://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2009;08/esoc;rfn083109.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2009;08/esoc;rfn083109.php) (date of access: 23.08.2013).
156. Rezkalla, S.H. No-Reflow Phenomenon / S.H. Rezkalla, R.A. Kloner // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 656–662.
157. Ribeiro, E.E. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction / E.E. Ribeiro, L.A. Silva, R. Carneiro [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22(2). – P. 376-80.
158. Ribichini, F. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression: immediate and long-term results of a randomized study / F. Ribichini, G. Steffenino, A. Dellavalle [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32(6). – P. 1687-94.
159. Roe, M.T. Predicting long-term mortality in older patients after non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE long-term mortality model and risk score / M.T. Roe, A.Y. Chen AY, L. Thomas [et al.] // *Am Heart J.* – 2011. – Vol. 162. – P. 875–83.
160. Rogers, W.J. Comparison of immediate invasive, delayed invasive, and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II-A trial / W.J. Rogers, D.S. Baim, J.M. Gore [et al.] // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 1457–1476.
161. Rogers, W.J. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993): observations from the National Registry of Myocardial Infarction / W.J. Rogers, L.J. Bowlby, N.C. Chandra [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 2103–2114.
162. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia- guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-

segment elevation (GRACIA 1): a randomized controlled trial / F. Fernandez-Aviles, J.J. Alonso, A. Castro-Beiras [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 1045–1053.

163. Sandhu, G. Frequency, etiology, treatment, and outcomes of drug-eluting stent thrombosis during one year of follow-up / G. Sandhu, B. Doyle, R. Singh [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. – P. 465-9.

164. Scheller, B. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction / B. Scheller, B. Hennen, B. Hammer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 634–641.

165. Schiller, N.B. Recommendation for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography / N.B. Schiller, P.M. Shah, M. Crawford [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1989. – Vol. 2. – P. 356–368.

166. Schömig, A. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators / A. Schömig, A. Kastrati, J. Dirschinger [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343(6). – P. 385-91.

167. Sherry, S. Presence and significance of desoxyribosenucleoprotein in the purulent pleural exudates of patients / S. Sherry, W.S. Tillett, L.R. Christensen // *Proc. Soc. Exper. Biol.* – 1948. – Vol. 68. – P. 179.

168. Simes, R.J. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators / R.J. Simes, E.J. Topol, D.R.J. Holmes [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 1923–1928.

169. Simoons, M.L. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty / M.L. Simoons, A.E. Arnold, A. Betriu [et al.] // *Lancet*. – 1988. – Vol. 1. – P. 197–203.

170. Smith, K.J. The cardiovascular effects of erythropoietin / K.J. Smith, A.J. Bleyer, W.C. Little [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 59. – P. 538-48.
171. Sones, F.M. Cine coronary arteriography / F.M. Sones // *Circulation.* – 1959. – Vol. 20. – P. 773.
172. Steg, P.G. 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 / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
173. Straumann, E. Hospital transfer for primary coronary angioplasty in high risk patients with acute myocardial infarction. / E. Straumann, S. Yoon, B. Naegeli [et al.] // *Heart.* – 1999. – Vol. 82. – P. 415-9.
174. Subherwal, S. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score / S. Subherwal, R. Bach, A.Y. Chen [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1873–1882.
175. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction / SWIFT Trial Study Group // *Br. Med. J.* – 1991. – Vol. 302. – P. 555–560.
176. Thygesen, K. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1581–98.
177. Tiefenbrunn, A.J. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) / A.J. Tiefenbrunn,

N.C. Chandra, W. J. French [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 1240–1245.

178. Tillett, W. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci / W. Tillett, R. Garner // J. Exp. Med. – 1933. – Vol. 58. – P. 485–502.

179. Tjia, J. Encouraging trends in acute myocardial infarction survival in the oldest old / J. Tjia, J. Allison, J.S. Saczynski [et al.] // Am. J. Med. – 2013. – Vol. 126(9). – P. 798–804.

180. Urban, P. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH / P. Urban, J.C. Stauffer, D. Bleed [et al.] // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 1030–1038.

181. Van de Werf, F. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial / F. Van de Werf [et al.] // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 137. – P. 786–791.

182. Van de Werf, F. Variations in patient management for acute myocardial infarction in the United States and other countries: Results from the GUSTO Trial / F. Van de Werf, E.L. Topol, K.L. Lee [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1586–1591.

183. Van de Werf, F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909–2945.

184. Van 't Hof, A.W. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade / A.W. Van 't Hof, A. Liem, H. Suryapranata [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2302–2306.

185. Verheugt, F.W.A. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy / F.W.A. Verheugt, B.J. Gersh, P.W. Armstrong // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27(8). – P. 901–904.

186. Vermeer, F. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study / F. Vermeer, A.J. Oude Ophuis, E.J. vd Berg [et al.] // *Heart.* – 1999. – Vol. 82(4). – P. 426–31.

187. Wagner, G.S. The evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size / G.S. Wagner, C. Freye, S. Palmari [et al.] // *Circulation.* – 1982. – Vol. 65. – P. 342 – 347.

188. Wang, T.Y. Percutaneous coronary intervention in the elderly / T.Y. Wang, A. Gutierrez, E.D. Peterson // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 79–90.

189. White, H.D. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: Results from the GUSTO-I trial / H.D. White, G.I. Barbash, R.M. Califf [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 1826–1833.

190. Widimský, P. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory: The PRAGUE study / P. Widimský, L. Groch, M. Zelízko [et al.] // *Eur Heart J.* – 2000. – Vol. 21(10). – P. 823-31.

191. Widimský, P. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2 / P. Widimský, T. Budesinsky, D. Vorac [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 94–104.

192. World Population Ageing // Department of Economic and Social Affairs. Population Division. – N.Y., 2013. – P. 91-92.

193. Yan, A.T. For the TRANSFER'AMI Investigators. Relationship between risk stratification at admission and treatment effects of early invasive management following fibrinolysis: insights from the Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER'AMI) / A.T. Yan, R.T. Yan, W.J. Cantor [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – №. 32(16). – P. 1994–2002.

194. Zahn, R. Balloon dilatation in acute myocardial infarct in routine clinical practice: results of the register of the Working Society of Leading Cardiologic Hospital Physicians in 4,625 patients / R. Zahn, A. Vogt, K. Seidl [et al.] // Z Kardiol. – 1997. – Vol. 86. – P. 712–721.

195. Zahn, R. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR) / R. Zahn, R. Schiele, S. Schneider [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 2064–2071.

196. Zahn, R. Primary Angioplasty In Acute Myocardial Infarction: Differences Between Referred Patients and Those Treated in Hospitals with On-site Facilities? / R. Zahn, R. Schiele, K. Seidl [et al.] // J. Invasive Cardiol. – 1999. – Vol. 11. – P. 213–219.

197. Zeymer, U. Different therapeutic regimens in thrombolysis of acute myocardial infarct / U. Zeymer, K.L. Neuhaus // Z Kardiol. – 1994. – Vol. 83 (Suppl 6). – P. 83–88.

198. Zijlstra, F. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction / F. Zijlstra, W.P. Beukema, A.W. van 't Hof [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 908–12.

199. Zijlstra, F. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction / F. Zijlstra, M.J. de Boer, J.C. Hoorntje [et al.] // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 680–684.

200. Zijlstra, F. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction / F. Zijlstra, A.W. van't Hof, A.L. Liem [et al.] // Heart. – 1997. – Vol. 78(4). – P. 333–336.

201. Zijlstra, F. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / F. Zijlstra, J.C. Hoorntje, M.J. de Boer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1413–1419.