

На правах рукописи

ЮНЕВИЧ ДЕНИС СЕРГЕЕВИЧ

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

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань - 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Якушин Сергей Степанович
доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
заведующий кафедрой госпитальной терапии

Официальные оппоненты: Гиляревский Сергей Руджерович
доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
(г. Москва)
профессор кафедры клинической фармакологии и терапии терапевтического факультета

Маркин Сергей Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор
ООО «СупраГен» (г. Москва)
научный руководитель

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Защита состоится 23 июня 2017 г. в __:__ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.084.04 ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук, профессор

М.А. Бутов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Согласно национальным регистрам развитых стран мира, ИБС и ИМ в последние десятилетия являются ведущей причиной смертности населения. Годовая летальность от ИБС составляет более 7 млн. человек (около 13% от всех причин смерти) и около 52% в структуре летальности от ССЗ (Бойцов С.А. и др., 2011). Заболеваемость ИМ в США и Европе равна в среднем 90-312 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом на ИМпСТ приходится 40-142 случая на 100 тыс. населения (Steg P.G. et al., 2012, Widimsky P. et al., 2010). В России показатель ежегодной заболеваемости ИМ составляет 198-302 случая на 100 тыс. населения (Бойцов С.А. и др., 2011, Гарганеева А.А. и др., 2010).

В настоящее время известно, что одним из главных факторов, влияющих на тяжесть течения ИБС и ИМ и прогноз, в частности, является возраст. В связи с увеличением средней продолжительности жизни все больше людей пожилого и старческого возраста страдают ССЗ: в США пациенты старше 75 лет составляют около 30% от больных ИМ, в Швеции – около 49% от общего числа людей с этим заболеванием (Ridker P.M. et al., 2013). По данным ряда исследователей, в России на конец XX века насчитывалось около 30 млн. пенсионеров, что составляло 19% населения, из них 3,2 млн. человек были старше 80 лет. А в 2010-2015 гг. пациенты старше 65 лет существенно увеличили распространенность ИБС и артериальной гипертензии, как одного из основных факторов риска первой (Сыркина А.Г., 2002, Moye V.A., 2013).

Несмотря на достигнутые в последнее время успехи в диагностике и лечении, а также определенный прогресс в снижении смертности от ИБС и ИМ, частота осложнений и летальность при этом заболевании у лиц 60-75 лет и старше остаются достаточно высокими (Содномова Л.Б. и др., 2016).

Основными достижениями второй половины XX века, уменьшившими госпитальную летальность у больных с ИМ в среднем с 25-30% до 8,4%, следует считать создание оснащенных мониторинговой реанимационной аппаратурой блоков специализированной интенсивной терапии, широкое внедрение с начала 90-х годов методов ТЛТ и развитие рентгенэндоваскулярных методик и пособий (Барбараш Л.С. и др., 2012, Bhatt D.L., 2013). По данным многоцентровых рандомизированных исследований, имеются многочисленные подтверждения высокой эффективности и безопасности ТЛТ у групп населения в возрасте до 60-65 лет. Подобных же детальных сравнительных анализов влияния различных тромболитиков на течение ИМ у больных в более старшем возрасте в доступной литературе не выполнялось.

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

Цель работы

Сравнительная оценка эффективности и безопасности различных тромболитических препаратов при ОКСпСТ у больных пожилого и старческого возраста в условиях полиморбидности с возможностью оптимизации их применения.

Задачи исследования

1. Сравнительная оценка частоты развития исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ, ИИ) и выживаемости в течение 28 суток у больных

пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ при использовании у них в составе системной ТЛТ альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы.

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

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

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

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

Научная новизна работы

Впервые выполнено сравнение на протяжении 28 суток эффективности и безопасности различных схем ТЛТ в лечении больных ОКСпСТ в группах пациентов 60 лет и старше, в том числе, с учетом гендерной и возрастной принадлежности больных (60-75 лет и 75 лет и старше). Установлено преобладание частоты нежелательных исходов и снижение 28-дневной выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпСТ при использовании в их лечении стрептокиназы по отношению к альтеплазе, а при наличии отдельных клинико-anamнестических и инструментальных характеристик – и по отношению к проурокиназе. Выявлен различный краткосрочный прогноз у пациентов 60 лет и старше с ОКСпСТ, имеющих высокие риски госпитальной летальности по шкалам GRACE или TIMI, после применения стрептокиназы в сравнении с проурокиназой

или альтеплазой. Впервые определено снижение выживаемости и рост числа смертей, нефатальных рецидивов ИМ и ИИ у больных пожилого и старческого возраста, которым по поводу ОКСпСТ использовалась стрептокиназа в сопоставлении с проурокиназой, с учетом степени коморбидности (при значениях индекса Charlson 6 баллов и более или Kaplan-Feinstein 8 баллов и более).

Практическая значимость работы

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

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

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

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

Внедрение результатов

Результаты настоящей работы внедрены в практику лечебно-диагностической работы отделений неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая больница» и ГБУ РО «Городская клиническая больница №11», терапевтического стационара ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», научно-образовательного процесса кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Апробация результатов

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

Публикации

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 245 источников (102 отечественных и 143 иностранных). Текст диссертации иллюстрирован 13 рисунками и 30 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект исследования

Проведенная работа является ретроспективной многоцентровой и представляет собой когортное исследование, осуществленное путем случайной выборки медицинских карт стационарных больных, госпитализи-

рованных в отделения неотложной кардиологии ГБУ РО ОКБ и ГБУ РО ГКБ №11 с 2012 г. по 2015 г. включительно.

Аналізу были подвергнуты данные, взятые из 176 медицинских карт пациентов (85 мужчин и 91 женщина) в возрасте от 60 до 97 лет (средний возраст – $73,38 \pm 1,12$ года). Критериями включения в исследование являлись: возраст 60 лет и старше; диагноз «ОКСпST» в соответствии с «Национальными рекомендациями по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ» ВНОК (2007 г.) и Национальным рекомендациям МЗ РФ «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2013 г.); проведение ТЛТ по поводу ОКСпST препаратами альтеплазы, проурокиназы или стрептокиназы в течение 12 ч от момента развития симптоматики с учетом противопоказаний.

Пациенты были разделены на 3 группы по признаку примененного тромболитика: группа А (альтеплаза) – 55 человек (27 мужчин и 28 женщин), средний возраст – $73,13 \pm 1,78$ лет; группа В (проурокиназа) – 64 человека (31 мужчина и 33 женщины), средний возраст – $72,85 \pm 2,13$ лет; и группа С (стрептокиназа) – 57 человек (27 мужчин и 30 женщин), средний возраст – $74,23 \pm 1,85$ лет.

Тромболитические препараты применялись у пациентов по стандартным схемам в соответствии с вышеуказанными рекомендациями. Все больные во время госпитализации кроме ТЛТ получали лечение ИМ, которое включало двойную антиагрегантную терапию, прямые антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ИАПФ и статины при отсутствии противопоказаний к ним. Частота применения препаратов, в том числе рекомендованных для улучшения прогноза при ИБС, в группах достоверно не отличалась.

Сравнение групп осуществлялось путем выделения параметров клинико-anamnestического, лабораторного и электрокардиографического характера (таблица 1), которые потенциально могли неблагоприятно влиять

на течение и результат ТЛТ при ОКСпСТ и, на наш взгляд, применимы для анализа в условиях ограниченного времени рутинной клинической практики для принятия решения о тактике ведения пациента (целесообразности и выборе метода реперфузионных мероприятий).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

признак	группа А, абс. число (%)	группа В, абс. число (%)	группа С, абс. число (%)	pAB	pAC	pBC
Избыточная масса тела	21 (38,2)	24 (37,5)	14 (24,6)	1,0	0,154	0,17
СД или НТГ	13 (23,7)	16 (25)	19 (33,3)	1,0	0,299	0,324
Время «симптом-игла» более 6 ч	23 (41,8)	29 (45,3)	32 (56,2)	0,715	0,137	0,276
Передний ИМ	26 (47,3)	31 (48,5)	24 (42,1)	1,0	0,704	0,584
Повторный ИМ	16 (29,1)	17 (26,6)	10 (17,6)	0,838	0,182	0,278
Артериальная гипертензия	29 (52,7)	31 (48,5)	22 (38,6)	0,714	0,184	0,359
ОЛЖН II-IV класс по Killip	4 (7,3)	7 (11)	9 (15,8)	0,543	0,239	0,592
Нарушения ритма и проводимости сердца	10 (18,2)	13 (20,3)	9 (15,8)	0,819	0,804	0,639
Повышение уровня КФК крови	30 (56,6)	41 (65,1)	38 (70,4)	0,35	0,246	0,849
Повышение уровня КФК-МВ крови	34 (64,2)	39 (61,9)	31 (57,4)	1,0	0,45	0,58
Повышение уровня тропонина Т крови	24 (43,7)	25 (39,1)	30 (52,7)	0,709	0,352	0,148

Больные всех групп были сопоставимы по рискам летальности по шкалам TIMI (риск смерти в течение 2 недель) и GRACE (риск смерти в стационаре), фиксированным в момент госпитализации. Также пациенты исследуемых групп статистически не различались по степени полиморбидности, определенной с использованием индексов Charlson и Kaplan-Feinstein.

Методы исследования

Наша работа предполагала краткосрочную оценку эффективности и безопасности ТЛТ. Период наблюдения пациентов составил 28 суток. Для проведения сравнительной оценки была принята основная комбинированная конечная точка (смерть, нефатальные рецидивы ИМ и ИИ). Отдельно

анализировалась выживаемость больных, как наиболее значимый показатель эффективности терапии. Дополнительными конечными точками были выбраны побочные эффекты и осложнения ТЛТ и ИМ: 1) кровотечения всех локализаций средней степени тяжести и тяжелые по шкалам GUSTO и/или TIMI, 2) острая аневризма миокарда с разрывом миокарда или без него, 3) их суммарное количество. В качестве «промежуточных» конечных точек по эффективности ТЛТ принимались: 1) наличие «открытой» ИСКА по данным КАГ, проведенной после фармакологической реперфузии; 2) снижение сегмента ST на ЭКГ на 50% и более в течение 180 мин после введения тромболитика; 3) наличие реперфузионных нарушений ритма и проводимости (ФЖ, ЖТ, ЖЭС и АВ-блокад), их одновременное сочетание у больного, а также их суммарное количество.

Сравнительный анализ частоты конечных точек осуществлялся между всеми исследуемыми группами. Отдельно проводился гендерный анализ и сравнение между когортами пациентов пожилого (от 60 (включительно) до 75 лет) и старческого (от 75 лет (включительно) и старше) возраста, получавшими различные или одинаковые тромболитики.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала проводилась при помощи стандартного пакета компьютерных программ Microsoft Excel 7.0.

Предварительно была проведена подтверждающая оценка нормального вида распределения сравниваемых количественных признаков по критерию Шапиро-Уилка. Для количественных признаков рассчитывались средняя арифметическая величина (M), дисперсия вариационного ряда (σ^2), среднее квадратическое отклонение (σ), и ошибка репрезентативности (m). Признаки приведены в тексте в виде $M \pm tm$, где t – доверительный коэффициент (определялся по таблицам С.И. Ермолаева для данного числа наблюдений).

Для оценки достоверности различий групп по количественному по-

казателю использовался t-критерий Стьюдента, для сравнения непараметрических признаков – метод двухстороннего углового преобразования Фишера. Дополнительно (при наличии достоверности различий по критерию Фишера) проводилось определение относительного риска (RR) и снижения относительного риска (RRR) развития событий с оценкой доверительных интервалов (95% CI). RR и RRR признавались достоверными при нижних и верхних значениях 95% CI выше 1. Данные в тексте приведены в виде RR [95% CI] или RRR [95% CI].

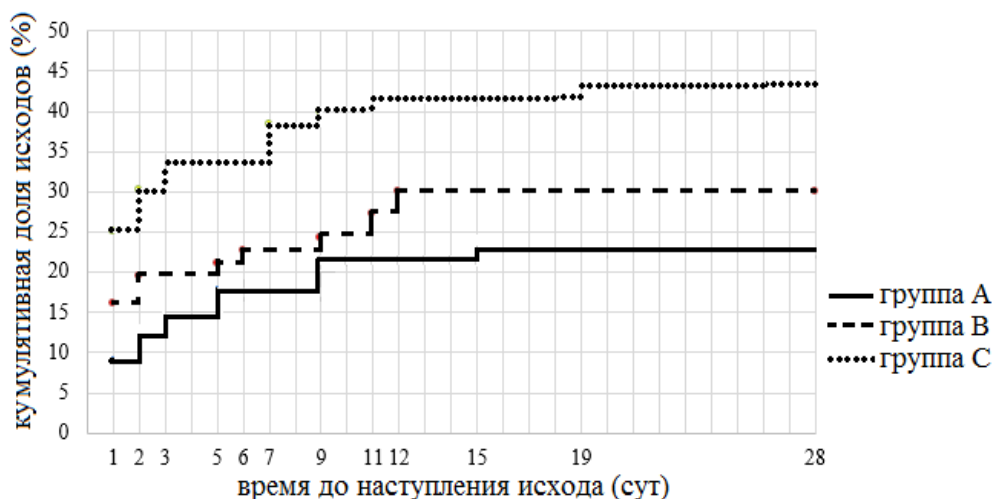
Для анализа кумулятивной частоты событий и выживаемости больных использовались кривые Каплан-Мэйера, построение которых выполнялось способом Катлера-Эдерера, а их сравнение – методом log-rank.

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

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

При проведении сравнения была выявлена достоверная разница в частоте наступления исходов (смерть, нефатальные рецидив ИМ и ИИ) за 28 суток у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКСпST, в лечении которых применялись различные тромболитики. Абсолютное количество исходов за 28 суток в группе А составило 13 случаев (23,7%), в группе В – 19 (29,7%), в группе С – 25 (43,9%) при достоверности различий: $p_{AB}=0,536$, $p_{AC}=0,029$, $p_{BC}=0,131$. При анализе кумулятивного числа нежелательных событий также подтверждалось его достоверное увеличение к 28 дню в группе стрептокиназы (43%) по сравнению с группой альтеплазы (22,7%) и недостоверное – с группой проурокиназы (30%). RR в группе С по отношению к группе А составил 1,9 [1,1-3,3], а RRR – 46% (рис. 1).



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

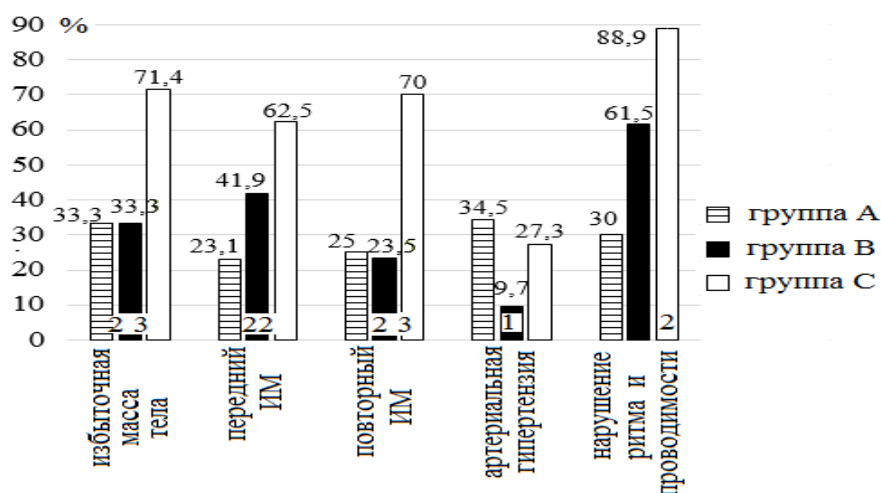
Рис. 1. Сравнение кумулятивной доли исходов в группах А, В и С по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank

В изолированно мужских популяциях отмечено преобладание частоты нежелательных событий при использовании альтеплазы над стрептокиназой и над проурокиназой: кумулятивное число конечных точек в группах А, В и С составило соответственно 7,2%, 24,2% и 35,7% с достоверностью различий $p_{AB}, AC < 0,05$. Повышение же риска развития смерти, нефатального ИМ или ИИ отмечалось только среди пациентов мужского пола группы С в сравнении с группой А: RR – 5,0 [1,2-20,7], RRR – 80%. Анализ частоты исходов в женских популяциях различий не выявил.

При сравнении частоты событий за 28 суток между больными 60-75 лет значимой разницы при применении исследуемых тромболитиков не выявлено. В группе А отмечено 14,8% исходов, в группе В – 30,8%, в группе С – 28,2%; $p_{AB}, AC, BC > 0,05$. В старческом возрасте кумулятивное число исходов составило 35,4%, 27,1% и 57,5% в группах альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы соответственно при отсутствии достоверности различий. Отмечался рост частоты смертей, рецидивов ИМ и ИИ по мере старения пациентов при применении стрептокиназы: RR – 2,2 [1,1-4,4].

Наличие отдельных клинических характеристик повышало частоту

исходов при введении стрептокиназы в сравнении с проурокиназой и/или альтеплазой. Только у пациентов с артериальной гипертензией количество нежелательных событий было больше в группе А, чем в группе В (рис. 2).



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

Рис. 2. Сравнение абсолютной частоты исходов в группах А, В и С в зависимости от клинических признаков

Меньшее число неблагоприятных исходов за 28 суток отмечено при введении проурокиназы и альтеплазы в сравнении со стрептокиназой больным с высоким риском летальности (сумма баллов 6-7) по шкале TIMI. Также меньше нежелательных событий выявлено в группе альтеплазы в сравнении с группой стрептокиназы у пациентов с высоким риском летальности по шкале GRACE (таблица 2).

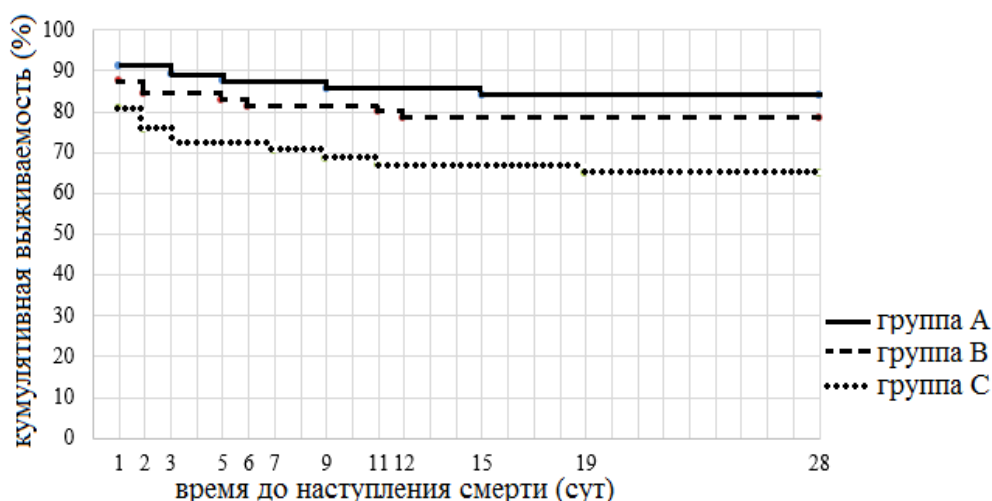
Таблица 2
Сравнение абсолютной частоты исходов в группах А, В и С в зависимости от риска смерти по шкалам TIMI и GRACE

сумма баллов или риск смерти	гр. А, абс. число (%)	гр. В, абс. число (%)	гр. С, абс. число (%)	pAB	pAC	pBC
Шкала TIMI						
4 балла	1 (10)	1 (6,7)	2 (22,2)	1,0	0,582	0,533
5 баллов	4 (19,1)	10 (40)	9 (33,3)	0,199	0,338	0,774
6-7 баллов	8 (33,3)	8 (33,3)	14 (66,7)	1,0	0,038	0,038
Шкала GRACE						
Умеренный	1 (5,9)	2 (8,7)	1 (6,3)	1,0	1,0	1,0
Высокий	11 (29,7)	17 (41,5)	24 (58,5)	0,347	0,013	0,131

Определялся рост риска наступления нежелательного исхода у больных с высоким риском летальности по шкале GRACE при назначении им проурокиназы (в 4,8 раза [1,2-18,8]) или стрептокиназы (в 9,4 раза [1,4-63,6]) относительно больных с умеренным риском; и у больных с суммой 6-7 баллов по шкале TIMI при введении им стрептокиназы (в 2 раза [1,1-3,7]) относительно больных с 5 баллами.

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

Было выявлено увеличение 28-суточной выживаемости пациентов с ОКСпST, у которых применялась альтеплаза в сравнении со стрептокиназой. Показатели абсолютного числа выживших в группах А, В и С составили соответственно: 46 (83,6%), 50 (78,1%) и 37 человек (64,9%) при достоверности различий $p_{AB}=0,493$, $p_{AC}=0,031$, $p_{BC}=0,156$. При анализе кумулятивной выживаемости (рис. 3) также определялось ее преобладание в группе А (83,9%) по сравнению с группой С (64,9%).



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

Рис. 3. Сравнение кумулятивной выживаемости в группах А, В и С по кривым Каплан-Мэйера методом log-rank

При этом в группе стрептокиназы по отношению к группе альтепла-

зы риск смерти был в 2,15 [1,1-4,3] раза больше, а RRR – 53,3%. Выживаемость в группе проурокиназы составила 78,1%.

Данная закономерность подтверждалась у пациентов мужского пола (кумулятивная выживаемость к 28 суткам составила в группах А, В и С 96,3%, 77,3% и 70,4% при достоверности различий АВ, ВС>0,05, АС<0,05) и отсутствовала у женщин.

При сравнении выживаемости между больными 60-75 лет достоверной разницы при применении исследуемых тромболитиков не выявлено: в группе альтеплазы она составила 90,1%, в группе проурокиназы – 77,2%, в группе стрептокиназы – 73,0%. В возрасте 75 лет и старше кумулятивная выживаемость составила 72,7%, 79,3% и 58,1% в группах А, В и С соответственно при отсутствии достоверности различий.

Более высокая выживаемость за 28 суток отмечена при введении проурокиназы и альтеплазы в сравнении со стрептокиназой больным с суммой баллов 6-7 по шкале ТИМІ (таблица 3).

Таблица 3

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

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

Меньшая выживаемость выявлена при использовании стрептокиназы в сравнении с альтеплазой у пациентов с высоким риском летальности по шкале GRACE (таблица 3). Определялся рост вероятности смерти у больных с высоким риском летальности по шкале GRACE относительно боль-

ных с умеренным риском при назначении им по поводу ОКСпСТ проурокиназы (в 7,3 раза [1,02-52,2]) и стрептокиназы (в 7,4 раза [1,1-50,9]).

При анализе выживаемости в зависимости от отдельных клинических характеристик пациентов исследуемых групп по большинству признаков достоверной разницы выявлено не было. Только при наличии передней локализации ИМ отмечено увеличение выживаемости в группе А (84,6%) в сравнении с группой С (50%, $p_{AC}=0,015$). RR и RRR смертельного исхода в группе С относительно группы А при этом составили соответственно 3,3 [1,2-8,7] и 69,2%.

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

Не отмечалось различий в частоте определения дополнительных конечных точек у пациентов с ОКСпСТ при использовании различных тромболитиков (таблица 4).

Таблица 4

Сравнение частоты осложнений в группах А, В и С

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

Гендерный анализ показал, что использование альтеплазы для проведения ТЛТ у пациенток женщин 60 лет и старше сопровождалось более частым развитием острой аневризмы миокарда (28,6%) и, как следствие, большим общим количеством осложнений (46,5%) в сравнении с проурокиназой (6,1% при $p_{AB}=0,034$ и 12,1% при $p_{AB}=0,004$ соответственно).

Частота развития осложнений ТЛТ и ИМ среди больных исследуемых групп, принадлежащих к разным возрастным категориям (пожилой и

старческий возраст), достоверно не изменялась. Но выявлен рост общего числа осложнений по мере старения пациентов при введении им по поводу ОКСПТ альтеплазы (в 3,3 раза [1,3-8,2]), чего не отмечалось при использовании стрептокиназы и проурокиназы.

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

При сравнении «промежуточных» критериев эффективности различия были выявлены лишь по признаку одновременного сочетания разных видов реперфузионных аритмий у одного больного между группами пациентов, получавших в терапии альтеплазу (10,9%) и проурокиназу (1,6%, $p_{AB}=0,048$). Однако, этот факт не нашел подтверждения при гендерном и возрастном анализе исследуемых групп. Других достоверных отличий между группами А, В и С, даже с учетом пола или возрастной категории больных, не определялось.

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

Большее число нежелательных исходов определялось в группе С относительно группы В только у пациентов с 6 баллами и более по шкале Charlson. Выявлены меньшие значения среднего индекса Kaplan-Feinstein у больных группы В относительно группы А, у которых наблюдались анализируемые исходы. Меньшая выживаемость выявлена при индексе коморбидности по шкале Charlson 6 баллов и более (56,4% и 79,5%, $p_{BC}=0,033$) и по шкале Kaplan-Feinstein 8 баллов и более (63% и 82,7%, $p_{BC}=0,039$) у пациентов, получавших стрептокиназу в сравнении с проурокиназой.

ВЫВОДЫ

1. Анализ частоты развития исходов (смерть, нефатальный рецидив

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

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

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Юневич, Д.С. Случай развития кровотечения из стресс-язвы желудка в острый период инфаркта миокарда на фоне проведенной тромбо-

литической терапии [Текст] / Д.С. Юневич, С.Б. Аксентьев // Актуальные вопросы гастроэнтерологии в терапии и хирургии: сборник научных трудов / под ред. д.м.н., проф. М.А. Бутова. - Рязань; М.: РИО РязГМУ, 2011. - Вып. 8. - С. 25-28.

2. Соловьева, А.В. Региональный опыт тромболитической терапии при инфаркте миокарда [Текст] / А.В. Соловьева, С.Б. Аксентьев, Д.С. Юневич // Тезисы Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - Самара, 2012. - С. 204-205.

3. Факторы риска тампонады полости перикарда при тромболитической терапии [Текст] / С.Б. Аксентьев [и др.] // Теоретические и практические вопросы клинической медицины: сборник научных трудов / под ред. к.м.н. А.А. Низова. - Рязань: ООО «Эмпирикон», 2012. - С. 7-9. - (Соавт.: А.В. Соловьева, И.В. Васин, Д.С. Юневич, Е.А. Кидяева).

4. Анализ реперфузионных аритмий при остром инфаркте миокарда у лиц пожилого и старческого возраста на фоне тромболитической терапии [Текст] / Д.С. Юневич [и др.] // Тезисы конференции «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации». - М., 2013. - С. 8-9. - (Соавт.: С.Б. Аксентьев, Л.В. Денискина, О.В. Фокина, Е.А. Юневич, А.В. Обидин, Е.Ю. Рычалина, Ю.М. Копылова).

5. Безопасна ли тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме у пациентов старших возрастных групп? [Текст] / Д.С. Юневич [и др.] // Тезисы Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии «Спорные и нерешенные вопросы». - Самара, 2013. - С. 142-143. - (Соавт.: С.Б. Аксентьев, Л.В. Денискина, Е.А. Юневич, А.В. Обидин, Ю.М. Копылова).

6. К вопросу об безопасности тромболитической терапии при остром коронарном синдроме у пациентов старших возрастных групп [Текст] / Д.С. Юневич [и др.] // Материалы Российского национального конгресса

кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». - М., 2013 - С. 603-604.
- (Соавт.: С.Б. Аксентьев, Л.В. Денискина, Е.А. Юневич, Ю.М. Копылова).

7. Сравнительные особенности тромболитической терапии при инфаркте миокарда у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / **Д.С. Юневич** [и др.] // Тезисы докладов IV Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». - Тюмень, 2013. - С. 306-307. - (Соавт.: С.Б. Аксентьев, Е.А. Юневич, Е.Ю. Рычалина, Ю.М. Копылова).

8. **Юневич, Д.С.** Некоторые особенности тромболитической терапии в острую фазу инфаркта миокарда в пожилом и старческом возрасте [Текст] / Д.С. Юневич, С.Б. Аксентьев, Е.Ю. Рычалина // Материалы 1-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца». - М., 2013. - С. 142-143.

9. Анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии актилизе у пациентов пожилого и старческого возраста при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST [Текст] / **Д.С. Юневич** [и др.] // **Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова**. - 2014. - № 2. - С. 103-112. - (Соавт.: С.Б. Аксентьев, Л.В. Денискина, О.В. Фокина, Ю.М. Копылова).

10. Гендерные различия у пациентов разных возрастных групп с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которым проводилась тромболитическая терапия [Текст] / **Д.С. Юневич** [и др.] // Тезисы III Евразийского конгресса кардиологов. - М., 2014. - С. 47. - (Соавт.: С.Б. Аксентьев, Л.В. Денискина, О.В. Фокина, Ю.М. Копылова).

11. Сравнительный прогноз у больных пожилого и старческого возраста с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 месяцев наблюдения в зависимости от различных схем реперфузионной терапии [Текст] / С. Беллил [и др.] // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. - 2015. - № 1. - С. 90-94. - (Соавт.: С.С. Якушин, С.Б. Аксентьев, **Д.С. Юневич**).

12. Сравнение эффективности различных схем тромболитической терапии при инфаркте миокарда в старческом возрасте [Текст] / **Д.С. Юневич** [и др.] // Тезисы докладов VII Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». - Нижний Новгород; Тюмень, 2016. - С. 263. - (Соавт.: С.Б. Аксентьев, О.А. Иванова, Е.А. Юневич, Е.И. Меркулова).

13. Эффективность системного тромболиза разными препаратами при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в пожилом и старческом возрасте [Текст] / **Д.С. Юневич** [и др.] // Материалы 4-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца». - СПб., 2016. - С. 87-88. - (Соавт.: С.Б. Аксентьев, О.А. Иванова, Е.А. Юневич, Е.И. Меркулова).

14. **Юневич, Д.С.** К вопросу безопасности медикаментозного тромболиза разными препаратами у пациентов старческого возраста с инфарктом миокарда [Текст] / **Д.С. Юневич, С.Б. Аксентьев, Е.А. Юневич** // Кардиология Узбекистана. - 2016. - № 1-2 (39-40). - С. 270. - (Содерж. журн.: Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий». - Ташкент, Узбекистан, 2016).

15. **Юневич, Д.С.** Оценка безопасности различных схем тромболитической терапии при инфаркте миокарда в пожилом и старческом возрасте [Текст] / **Д.С. Юневич** // Тезисы докладов VII Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». - Нижний Новгород; Тюмень, 2016. - С. 263-264.

16. **Юневич, Д.С.** Сравнение эффективности разных тромболитических препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда [Текст] / **Д.С. Юневич** // Материалы 5-й Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-го

Международного форума молодых кардиологов РКО. - Рязань, 2016. - С. 156-157.

17. **Юневич, Д.С.** Сравнительная оценка летальности у пациентов старческого возраста, которым проводился системный фармакологический тромболизис по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST [Текст] / Д.С. Юневич // Тезисы докладов VII Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». - Нижний Новгород; Тюмень, 2016. - С. 264-265.

18. **Юневич, Д.С.** Сравнительная оценка эффективности и безопасности тромболитической терапии различными препаратами при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов пожилого и старческого возраста [Текст] / Д.С. Юневич // **Врач-аспирант.** - 2016. - № 2 (75). - С. 48-58.

19. **Юневич, Д.С.** Эффективность и безопасность различных схем системного медикаментозного тромболизиса при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старческого возраста [Текст] / Д.С. Юневич // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.** - 2016. - № 4. - С. 32-41.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада I-III степени
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВО – высшее образование
ГБУ – государственное бюджетное учреждение
ГКБ – городская клиническая больница
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия
КАГ – коронароангиография

КФК – креатинфосфокиназа
КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы
МЗ – Министерство Здравоохранения
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
ОКБ – областная клиническая больница
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность
РО – Рязанская область
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЛТ – тромболитическая терапия
ФГБОУ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
ФЖ – фибрилляция желудочков
ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма
ER – абсолютный риск
GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO – Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries
RR – относительный риск
RRR – снижение относительного риска
TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction
95% CI – 95% доверительный интервал