

Т.В.Тавровская, А.А.Качесова, О.А.Соколова,
А.В.Тимофеев, И.В.Потешкина, В.В.Скориченко

ИНФАРКТ МИОКАРДА: ТРОМБОЛИЗИС, ГОСПИТАЛЬНАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ, РАЗРЫВЫ МИОКАРДА

МУЗ «Городская больница № 1», г. Барнаул, Алтайский Государственный Медицинский Университет

С целью оценки госпитальной летальности при тромболитическом лечении и без его использования у лиц разного возраста и пола при остром инфаркте миокарда давностью не более 12 часов и частоты наружных разрывов миокарда в структуре смертности проведен ретроспективный анализ 643 историй болезни.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, стрептокиназа, чрескожные вмешательства, смертность, наружные разрывы миокарда

To assess the hospital lethality and incidence of external myocardial ruptures in patients with myocardial infarction of duration of less than 12 hours treated with thrombolysis and without it, the retrospective analysis of 643 hospital charts was carried out.

Key words: acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, streptokinase, percutaneous coronary intervention, lethality, external cardiac ruptures.

Несмотря на значительные достижения последних лет в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ), совершенствование подходов к ведению этих пациентов, ведущее к дальнейшему снижению летальности, остается актуальной проблемой. При этом добиться улучшения выживаемости можно оптимизацией лечения в группах пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом. К этой категории в первую очередь относятся пожилые лица, у которых риск лечения может оказаться выше предполагаемой пользы из-за сопутствующих болезней и связанных с возрастом особенностей физиологии [5].

Хотя в течение последних 20 лет тромболитическая терапия (ТЛТ) является стандартом лечения ОИМ со стойким подъемом сегмента ST, ее польза у пожилых пациентов продолжает оставаться темой дискуссий. С одной стороны, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РКИ), являющиеся основой существующих рекомендаций, демонстрируют снижение летальности при использовании ТЛТ у пожилых пациентов [15, 32]. С другой стороны, данные национальных наблюдательных регистров свидетельствуют или об отсутствии положительного эффекта ТЛТ [18, 30], или даже о его неблагоприятном эффекте на краткосрочную (30-дневную) выживаемость пациентов в возрасте 75 лет и старше [31]. Предполагается, что это происходит в том числе из-за того, что ТЛТ изменяет структуру смертности в сторону увеличения количества ранних разрывов миокарда [9, 25, 29].

Цель исследования: оценить госпитальную летальность при тромболитическом лечении и без его использования у лиц разного возраста и пола при ОИМ давностью не более 12 часов и частоту наружных разрывов миокарда в структуре смертности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из компьютерной базы данных экстренного кардиологического отделения за 6 лет по коду I21-I22 (МКБ-10) последовательно отобраны все выбывшие (выписанные, переведенные, умершие) пациенты с первичным и

повторным ОИМ с давностью болевого синдрома к моменту поступления не более 12 часов - всего 766 человек. Из дальнейшего анализа были исключены 110 пациентов с имеющимися противопоказаниями к ТЛТ, из них: 19 человек, поступивших в крайне тяжелом состоянии и умерших в первый час госпитализации; 86 больных с исходной депрессией ST-сегмента и не-Q инфарктом миокарда, отобранных по коду I21.4; 5 пациентов с ОИМ, развившимся после хирургических некардиальных вмешательств. Также были исключены из анализа 13 пациентов, переведенных в другой стационар для проведения чрескожных вмешательств (ЧКВ). Оставшиеся 643 пациента разделены на 2 группы: в первой использовался тромболитический препарат стрептокиназой (1,5 млн. ЕД в/в капельно за 30-40 минут) - группа СК(+), во второй группе он не применялся - группа СК(-). Госпитальная летальность оценивалась как в целом, так и в разных возрастных и половых группах, для чего пациенты были разделены на 4 подгруппы: до 55 лет включительно, 56-65 лет, 66-75 лет и старше 75 лет. Анализ частоты развития наружных разрывов миокарда (НРМ) проведен по результатам аутопсий 66 умерших пациентов.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 6. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При сравнении непараметрических данных использовались критерий χ^2 с поправкой Йейтса (χ^2) и двусторонний точный критерий Фишера (F). Для сравнения количественных данных при оценке летальности использовался непарный тест Стьюдента, при оценке структуры смертности - тест Манна-Уитни (U).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов и госпитальная летальность представлена в табл. 1. В целом летальность в группе СК(+) оказалась значительно ниже, чем в группе СК(-). При анализе летальности по возрастным подгруппам (табл. 2) как в группе СК(+), так и в группе СК(-) выявлено увеличение летальности с увеличением возраста пациентов. При этом тромболитическое лечение оказывало благоприятный эффект на выживаемость только у пациен-

тов первых двух возрастных подгрупп. У пациентов старше 65 лет не выявлено статистически значимых различий в госпитальной летальности между группами использования и неиспользования тромболитика.

Госпитальная летальность по половым группам представлена в табл. 3. Мужчины в обеих группах были моложе женщин. Как мужчины, так и женщины в группе СК(+) были моложе, чем в группе СК(-): возраст мужчин - $57,7 \pm 11,8$ против $63,5 \pm 11,7$ лет соответственно ($p < 0,0001$); у женщин - $69,2 \pm 6,2$ против $72,1 \pm 8,5$ лет соответственно ($p = 0,003$). Использование тромболитика снизило летальность только в группе мужчин, у женщин его применение не оказало благоприятного эффекта на выживаемость. В группе СК(+) летальность у женщин оказалась выше, чем у мужчин, а во второй группе статистически значимых половых различий в летальности не выявлено.

НРМ зарегистрированы у 14 умерших (21,2%). В группе умерших от разрывов значительно чаще регистрировались первичные инфаркты миокарда (табл. 4). Анализ умерших в группах СК(+) и СК(-) представлен в табл. 5. Группа тромболитика характеризовалась увеличением количества первичных инфарктов и НРМ. У мужчин и женщин разрывы регистрировались с одинаковой частотой (по 3 - в группе тромболитика и по 4 - в группе, где он не использовался). Среди умерших в первые сутки госпитализации НРМ послужили причиной смерти у 3 из 7 умерших (43%) в группе СК(+) и у 2 из 32 (6%) - во второй группе (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,032$).

Характеристика пациентов и госпитальная летальность в зависимости от использования тромболитика

	Всего лиц (умерло)	Возраст, лет	% мужчин	Давность ОИМ, часы	Койко-день	Летальность, %
СК(+)	208 (18)	$60,8 \pm 11,7$	73	$2,5 \pm 1,5$	$22,2 \pm 8,2$	8,7
СК(-)	435 (85)	$67,0 \pm 11,3$	59	$4,4 \pm 3,1$	$19,1 \pm 9,6$	19,5
p		$< 0,0001$	0,0014	$< 0,0001$	$< 0,0001$	0,0007

Здесь и далее, СК(+) - стрептокиназа использовалась; СК(-) - стрептокиназа не использовалась; ОИМ - острый инфаркт миокарда

Госпитальная летальность в зависимости от возраста пациентов

Возраст	До 55 лет		56-65 лет		66-75 лет		Старше 75 лет	
	СК(+)	СК(-)	СК(+)	СК(-)	СК(+)	СК(-)	СК(+)	СК(-)
Тромболитис	СК(+)	СК(-)	СК(+)	СК(-)	СК(+)	СК(-)	СК(+)	СК(-)
Всего (умерло)	66 (0)	77 (6)	64 (2)	91 (17)	61(9)	170(34)	17 (7)	97 (28)
Летальность, %	0	7,8	3,1	18,7	14,8	20,0	41,2	28,9
p (F)	0,031		0,005		0,445		0,393	

Госпитальная летальность у мужчин (М) и женщин (Ж)

Пол	СК(+)		СК(-)		p (χ^2)
	Всего (умерло)	Летальность, %	Всего (умерло)	Летальность, %	
М	151 (8)	5,3	258 (44)	17,1	0,001
Ж	57 (10)	17,5	177 (41)	23,2	0,478
p (χ^2)	0,012		0,146		

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Летальность в зависимости от возраста и пола

Летальность пациентов с ОИМ независимо от используемых подходов к их лечению катастрофически увеличивается с увеличением возраста больных, составляя 3% среди лиц моложе 65 лет и более 30% в возрастной группе 85 лет и старше. С одной стороны, количество пожилых лиц с ОИМ закономерно увеличивается с увеличением средней продолжительности жизни населения: например, в США пациенты старше 75 лет составляют около 30%, в Швеции - около 49% от общего количества лиц с этим заболеванием. С другой стороны, в РКИ, являющихся основой современных руководств по лечению ОИМ, пациенты этой возрастной группы составляют лишь 14% от общего числа включенных больных [5]. Тем не менее, полученные на более молодых пациентах результаты экстраполируются и на лиц старческого возраста.

При специально проведенных метаанализах в подгруппе пациентов старше 75 лет выявлен благоприятный эффект ТЛТ на их выживаемость [15, 32]. Однако по результатам наблюдательных регистров, отражающих привычную врачебную практику, преимущества ТЛТ у пожилых лиц представляются сомнительными. Различия в результатах РКИ и национальных наблюдательных регистров могут объясняться несколькими причинами. Не секрет, что в РКИ обычно включаются пациенты с меньшим количеством сопутствующих болезней и осложнений.

Таблица 1.

Например, в GUSTO-I, наиболее крупном исследовании по изучению тромболитиков при ОИМ, пациенты 75-85 лет в сравнении с аналогичной возрастной группой национального регистра США были более здоровыми: с меньшим количеством пациентов с диабетом, передним ОИМ, инфарктом с Killip III и имеющих в анамнезе аортокоронарное шунтирование. Кроме того, по не вполне понятным причинам пожилые лица в привычной практике менее тщательно наблюдаются после проведения им ТЛТ, чем молодые, и чем это происходит в РКИ. Даже в проспективном исследовании GUSTO-I среднее активированное частичное тромбиновое время через 12 часов после введения тромболитика у лиц младше 65 лет составило $78,2 \pm 44,5$ секунды, а у лиц 75-85 лет - $103,4 \pm 52$ секунды и это различие сохранялось до 24 часов [32]. Считается, что такая избыточная гипокоагуляция может внести свой вклад в увеличение летальности лиц старческого

Таблица 2.

Таблица 3.

возраста. Кроме того, пожилые пациенты в проспективных исследованиях обычно имеют более короткий интервал времени от начала болевого синдрома до госпитализации, чем это происходит в общеклинической практике [31].

К пожилым относятся лица старше 65 лет. Обычно они делятся на 3 подгруппы: 65-75 лет, 76-85 лет и старше 85 лет. В связи с тем, что в нашем исследовании в группе ТЛТ не оказалось лиц старше 85 лет, а в группе неиспользования ТЛТ их было только 8 человек, мы не стали формировать из них отдельную группу. Выделяя группу пациентов старше 75 лет (а не 70), мы руководствовались результатами работы D.R.Thiemann et al. [31], в которой показано, что 75 лет являются тем критическим возрастом, после которого ТЛТ может оказать неблагоприятный эффект на 30-суточную выживаемость. Полученные нами результаты свидетельствуют, что системный тромболизис стрептокиназой ассоциируется со снижением госпитальной летальности у пациентов в возрасте до 65 лет, а его использование у пациентов более старшего возраста не оказывает благоприятного эффекта на выживаемость.

Нами выявлены те же тенденции, что получены D.R.Thiemann et al. [31] при анализе национального регистра острого инфаркта миокарда США и U.Stenstrand [30] в аналогичном регистре Швеции. Как и все ретроспективные исследования, наш анализ имеет свои сильные и слабые стороны. В отличие от упомянутых зарубежных наблюдательных регистров, в которых каждый пациент оценивался по 170-100 анамнестическим, клиническим и демографическим показателям, мы смогли проанализировать лишь те, которые систематически заносились в электронную базу данных отделения. Мы не оценивали причины, по которым пациентам не проводился тромболизис: ими могли быть как спонтанная реперфузия, ограниченность инфаркта миокарда, так и отсутствие необходимых ЭКГ-критериев, что вносит существенные ограничения в проведенный сравнительный анализ. Однако нет никакой причины предполагать, что особенности отбора пациентов существенно отличались в смежных возрастных группах и объяснить этим полученные межвозрастные различия в летальности.

Исключая из исследования часть пациентов, мы исходили из необходимости максимально уравнивать группы по исходной тяжести состояния. Так как благоприятный эффект ТЛТ при кардиогенном шоке сомнителен и обычно этим пациентам не проводится, из анализа нами были исключены пациенты, поступившие в крайне тяжелом состоянии и умершие в первый час госпитализации. Из тех же соображений мы исключили из анализа больных, переведенных в другой стационар, пациентов с не-Q инфарктом миокарда (кроме тех, кому был проведен тромболизис) и тех, у кого ТЛТ была противопоказана из-за предшествующих хирургических вмешательств. Следует отметить, что даже при включении всех пациентов, кому

не проводилась ТЛТ, Н.Г.Первова и соавт. [1] не получили статистически значимых различий в госпитальной летальности между группами использования и неиспользования ТЛТ у лиц старше 70 лет (14% и 24,2% соответственно; $p=0,14$). G.Chapidze et al. [11], хотя и сообщают о благоприятном эффекте ТЛТ на выживаемость у лиц старше 70 лет, приводят цифры госпитальной летальности в группе использования стрептокиназы, не имеющие статистически значимых различий с группой, где она не применялась (17% и 26% соответственно) - отношение выживших/умерших составило 25/5 в группе тромболизиса и 26/9 - в группе его неиспользования (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,34; $p=0,56$).

В исследовании Р.Ю.Резцова и соавт. [3] у пациентов старше 75 лет в группе ТЛТ госпитальная летальность составила всего 14% против 50% в группе, где ТЛТ не использовалась, в то время как многочисленные зарубежные анализы показывают, что госпитальная летальность при ТЛТ в этой возрастной группе составляет от 20 до 30%, при средней продолжительности пребывания в стационаре около 5-7 дней [5, 9, 12]. Такую низкую летальность, полученную российскими авторами, можно объяснить только тщательным отбором пациентов в группу ТЛТ с максимальным учетом противопоказаний к его проведению и вероятным отсутствием исходной рандомизации пациентов. К сожалению, результаты работ отечественных авторов [9] сложно оценивать из-за отсутствия подробного клинического описания тех пациентов, кому ТЛТ не проводилась.

Таблица 4.

Характеристика умерших в зависимости от наличия (+) или отсутствия (-) у них наружных разрывов миокарда (НРМ)

	НРМ(+), n=14	НРМ(-), n=52	p
Возраст, лет	74,1±6,1	65,1±13,2	1,0 (U)
Мужчины, %	50	54	1,0 (F)
Первичный инфаркт миокарда, %	71	29	0,005 (F)
Передний инфаркт миокарда, %	71	62	0,550 (F)
Давность болевого синдрома к моменту поступления, часы	2,8±1,7 (2,4)	3,2±2,7 (2,8)	1,0 (U)
Умершие в первые 24 часа, %	36	63	0,075 (F)

Таблица 5.

Характеристика умерших и частоты наружных разрывов миокарда (НРМ)

	СК(+), n = 12	СК(-), n = 54	p
Возраст, лет	71,3±6,2	66,1±13,5	1,0 (U)
Мужчины, %	50	52	1,0 (F)
Первичный инфаркт миокарда, %	75	28	0,007 (F)
Передний инфаркт миокарда, %	58	65	0,531 (F)
Давность болевого синдрома к моменту поступления, часы	2,2±1,4	3,3±2,7	1,0 (U)
Умершие в первые 24 часа, %	58	59	0,762 (F)
НРМ, %	50	15	0,014 (F)

В отличие от мужчин, ТЛТ у женщин в нашем исследовании не ассоциировалась со снижением летальности, причем в группе ТЛТ летальность у женщин оказалась существенно выше, чем у мужчин. Полученные результаты лишь раз свидетельствуют, что женщины относятся к той группе пациентов, у которых предполагаемая польза от проведения ТЛТ требует дальнейшего уточнения. Так, при анализе 1-летней летальности U.Stenstrand et al. [30] не выявили различий между группами ТЛТ(+) и ТЛТ(-) у женщин старше 75 лет: RR(95%CI)=0,93 (0,83-1,04) при $p=0,2$. Несмотря на существенное улучшение выживаемости пациентов с ОИМ за последние десятилетия, более высокая летальность у женщин в сравнении с мужчинами независимо от выбранной стратегии лечения является известным фактом [29]. Вероятной причиной более высокой летальности у женщин в сравнении с мужчинами являются исходные различия в физиологии и патофизиологии развития ОИМ, а также тот факт, что в сравниваемых половых группах женщины обычно бывают старше мужчин по возрасту [29, 33], что отмечалось и в нашем исследовании. Кроме того, женщины обычно имеют низкую массу тела, которая по мнению ряда исследователей является независимым предиктором таких неблагоприятных исходов ОИМ как разрывы миокарда и геморрагические инсульты [8, 33, 34].

Разрывы миокарда

За рубежом проблема разрывов миокарда при ОИМ активно обсуждается на протяжении двух последних десятилетий: разрабатываются подходы к их классификации, диагностике и лечению; выделяются группы пациентов с высоким риском их развития; сопоставляется частота их возникновения при разных подходах к лечению. Отечественными авторами [4] попытки анализа частоты возникновения и причин развития разрывов миокарда только начинают предприниматься.

Разрывы миокарда (разрыв наружной стенки левого желудочка, разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв папиллярных мышц) делятся на ранние, развившиеся в первые 24 часа, и поздние - после 24 часов [29]. Мы пользовались именно этой классификацией. Кроме того, существует деление разрывов на острые (смерть в первые 30 минут), подострые или ранние (в первые 72 часа) и поздние [16, 23, 27]. Клиническими проявлениями НРМ являются внезапная остановка кровообращения, развивающаяся на фоне исходного благополучия, ведущая к смерти в первые минуты от появления симптомов. ЭКГ-признаком НРМ считается появление электромеханической диссоциации [8, 9, 29], по эхокардиограмме - появление признаков наличия жидкости в перикарде (более 1 см), равномерно распределенной вокруг сердца, иногда в ней лоцируются гиперэхогенные структуры (сгустки), у 39% выявляется коллапс правого предсердия или правого желудочка, у 39% - виден сам разрыв [28, 33].

Зарубежные работы последних лет свидетельствуют о том, что ранние разрывы миокарда у пожилых лиц вероятнее всего являются непосредственным осложнением самого тромболитического лечения. В дотромболитическую эру разрывы миокарда появлялись преимущественно на 5-7 сутки от развития ОИМ, в то время как при использо-

вании ТЛТ большинство разрывов развивается в первые 24 часа после введения тромболитика [33]. R.Becker et al. [7] в фундаментальном анализе, основанном на национальном регистре США, включившем 35 000 пациентов, показали, что ТЛТ не увеличивает, но парадоксально ускоряет появление этого смертельного осложнения. По данным регистра SHOCK [28] при использовании ТЛТ 75% разрывов развиваются в первые 47 часов от развития ОИМ. Соотношение разрывов среди умерших в группах тромболитического и его неиспользования в исследовании B.Sobkowics et al. [29] составило 29,3% против 16,8% при $p=0,036$. S.Polic et al. [25] приводят собственные данные о существенно более частых случаях разрывов миокарда у пациентов с ОИМ старше 70 лет при тромболитическом лечении стрептокиназой в сравнении с теми, кому тромболитическое лечение не проводилось (20/47: 47/237; $\chi^2 = 23,4$; $p < 0,001$). В нашем исследовании ТЛТ также ассоциировалась с увеличением количества НРМ в структуре смертности пациентов с ОИМ.

Есть три предполагаемых механизма, объясняющие увеличение количества ранних разрывов миокарда у пациентов, получающих тромболитическое лечение: 1) кровоизлияние в ишемизированную зону; 2) повышенная деструкция коллагена и ограничение его синтеза; 3) миграция лимфоцитов в зону инфаркта, инициирующая абсорбцию коллагена и протеолиз [29]. При разрывах, развивающихся после ТЛТ, аутопсия выявляет массивные геморрагические инфаркты с разрывом миокарда в центре некротизированной зоны [24, 25], в то время как без использования тромболитика разрывы обычно происходят на границе между некротизированным и здоровым миокардом [8].

Несмотря на совершенствование медикаментозной терапии, чрескожных вмешательств и хирургических технологий, летальность вследствие разрывов миокарда остается очень высокой, составляя при разных способах реваскуляризации и в разных возрастно-половых группах от 8% до 54% в структуре смертности и от 1% до 16% от общего числа пациентов с инфарктом миокарда [9, 21, 33].

Выявление факторов риска разрывов миокарда имеет чрезвычайно важное значение для клинициста, так как позволяет сформировать группы, требующие наиболее пристального наблюдения и дифференциального подхода к выбору наименее опасных способов реваскуляризации. В литературе обсуждаются следующие факторы высокого риска развития разрывов миокарда, каждый из которых имеет самостоятельное значение: возраст старше 70 лет, женский пол, отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе, однососудистое поражение, передний инфаркт миокарда, поражение более 20% миокарда левого желудочка, сниженная масса тела, систолическое артериальное давление (АД) более 160 мм рт.ст., поздняя реваскуляризация [8, 17, 21, 25, 26, 28, 29]. Кроме того, разрывы чаще развиваются при наличии QS-комплекса на ЭКГ [21, 28].

Любая реваскуляризация, будь это ТЛТ или первичное чрескожное вмешательство (ЧКВ), сокращает количество поздних разрывов миокарда, так как восстанавливает кровоток по инфаркт-связанной артерии. Время появления разрывов миокарда при разных стратеги-

ях реперфузии и при отсутствии реперфузионной терапии различается. Это зависит от нескольких факторов. Во-первых, чем распространеннее и глубже инфаркт, тем больше вероятность разрыва из-за парадоксального движения некротизированной зоны, именно поэтому НРМ чаще возникают при тромбозе передней межжелудочковой коронарной артерии и передних инфарктах миокарда. Во-вторых, разрывам способствует сочетание повышения АД с истончением стенки левого желудочка и дилатацией его полости. Кроме того, высокое АД способствует повышению напряжения стенки левого желудочка, что ведет к разрывам миокардиальных волокон во время систолы. В-третьих, разрывы могут быть результатом эффекта «реперфузионного повреждения», когда успешная реперфузия ускоряет процессы воспаления и заживления, а быстрая абсорбция из зоны некроза усиливает процессы протеолиза, что ведет к истончению некротизированной зоны и последующему разрыву. Этим можно объяснить, почему при первичном ЧКВ разрывы появляются раньше, чем в дотромболитическую эру [33, 34].

Еще в исследовании GISSI-2 [20] было выявлено, что при использовании ТЛТ количество НРМ катастрофически увеличивается с возрастом, являясь причиной смерти у 86% умерших в возрасте старше 70 лет против 19% - младше 60 лет. Использование первичного ЧКВ не изменяет этих соотношений, снижая количество разрывов миокарда в структуре смертности в сравнении с ТЛТ [34]. Вероятной причиной высокой частоты возникновения разрывов миокарда у пожилых являются происходящие с возрастом органические изменения миокарда, приводящие к снижению компенсаторных реакций в ответ на внезапно развившуюся ишемию [21].

Причиной того, что разрывы миокарда чаще встречаются при первичном ОИМ, вероятно, может быть отсутствие эффекта прекодиционирования у этих больных, а отсутствие развитых коллатералей может быть причиной более частых разрывов при однососудистых окклюзиях [29]. Так как у женщин инфаркт миокарда часто является первым проявлением ИБС, это может объяснить более частое появление у них разрывов миокарда [21]. В нашем анализе все умершие от НРМ были старше 65 лет, у них чаще встречался первичный инфаркт миокарда. Нами не выявлено половых различий между группами НРМ (+) и НРМ (-), передний инфаркт миокарда также встречался с одинаковой частотой в обеих группах.

Удлинение времени от момента появления симптомов ишемии до любого способа реваскуляризации ведет к увеличению количества разрывов миокарда [21, 33, 34]. Считается, что ранняя ТЛТ сокращает частоту разрывов миокарда, а поздняя - увеличивает, несмотря на доказанное улучшение общей выживаемости [8, 17]. Если этот промежуток времени составляет более 6 часов, первичное ЧКВ у лиц 75 лет и старше (вне зависимости от проведения стентирования) считается предпочтительнее тромболитика, в то время как в первые 3 часа исходы при ТЛТ и первичной ЧКВ сопоставимы [5]. С другой стороны, S.Polic et al. [25] не нашли различий в частоте разрывов миокарда между группами раннего (до 6 часов) и позднего (более 6 часов) тромболитика. Мы

не анализировали частоту возникновения НРМ в зависимости от времени проведения ТЛТ, так как всем умершим стрептокиназа была введена в первые 6 часов от появления болевого синдрома.

Из-за высокого риска ТЛТ у лиц 75 лет и старше [19], обсуждение наиболее оптимальных методов реперфузии в этой возрастной группе становится актуальной проблемой. Считается, что первичное ЧКВ сокращает риск разрывов миокарда, а ТЛТ у лиц этого возраста должна проводиться с большой осторожностью с предварительным использованием трансэзокардиальной эхокардиографии [29]. N.I.Exadaktylos et al. [14] также считают, что эхокардиография является необходимым методом обследования пациентов из группы высокого риска разрывов миокарда. По мнению D.Zahger и E.Milgalter [35] эхокардиография должна проводиться всем пациентам с ОИМ, осложнившимся шоком, для исключения вероятного НРМ, особенно когда развивающийся инфаркт кажется слишком маленьким, чтобы объяснить им нестабильность гемодинамики. S.Polic et al. [25] рекомендует при отсутствии возможности проведения первичного ЧКВ использовать стрептокиназу только тем пациентам старше 70 лет, кто доставлен в первые 2 часа от развития болевого синдрома и имеет признаки острой сердечной недостаточности.

Дискутируется также вопрос о том, какой тромболитик предпочтительнее использовать у пациентов старческого возраста. Более безопасным считается введение тенектеплазы с весо-зависимым дозированием гепарина, при этом предлагается использовать меньшую дозу гепарина и более часто контролировать активированное частичное тромбиновое время [10, 22].

Интересно, что хотя частота возникновения разрывов миокарда при ТЛТ существенно превышает частоту развития геморрагических инсультов (например, в возрастной группе 75 лет и старше инсульты развиваются у 2-5% пациентов, в то время как разрывы - у 1-16%), зарубежные руководства по ведению пациентов с ОИМ [5, 6] большее значение придают проблеме геморрагических инсультов, а не ранних разрывов миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование не выявило преимуществ тромболитика в отношении госпитальной выживаемости у лиц пожилого возраста и женщин, обнаружив значительное увеличение разрывов миокарда в структуре смертности и преобладание первичных инфарктов в группе умерших от разрывов. Поскольку популяция лиц старческого возраста с ОИМ увеличивается вместе с увеличением продолжительности жизни населения, и эти пациенты обычно не включаются в РКИ, вопрос об их оптимальном лечении пока остается открытым. И хотя сам по себе возраст не является противопоказанием для проведения тромболитика [13], в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ОИМ старческого возраста [5] следует помнить, что предполагаемые выгоды реваскуляризации в сравнении с консервативным лечением у лиц 75 лет и старше минимальны, поэтому решение об использовании у них первичного ЧКВ, тромболитика или их неприменении должно быть очень взвешенным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Первова Н.Г., Сумин А.Н., Гайфулин Р.А. и др. Эффективность и безопасность тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда в пожилом возрасте // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. - Т. 3, № 4 (Прил. 2). - С. 377.
2. Резцов Р.Ю., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э., Шпектор А.В. Тромболитическая терапия у больных острым инфарктом миокарда старше 70 лет // Кардиология. - 1998. - № 5. - С. 21-23.
3. Резцов Р.Ю., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Эффективность и безопасность тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда старческого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т. 5, № 6 (Прил.). - С. 311.
4. Шульман В.А., Головенкин С.Е., Радионов В.В. и др. Разрывы сердца при инфаркте миокарда: частота и predisposing факторы (15-летнее наблюдение) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - № 2. - С. 6-10.
5. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. 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 // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 2570-2589.
6. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 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 (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 210-247.
7. Becker R., Gore J., Labrew C. A composite view of cardiac rupture in United States National Registry of myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 27. - P. 1321-1326.
8. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / edited by D.P. Zipes et al. - 7-th ed. - Philadelphia, 2005.
9. Bueno H., Martinez-Selles M., Perez-David E., Lopez-Palop R. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 1705-1711.
10. Bueno H., Martinez-Selles M., Perez-David E., Lopez-Palop R. Mechanisms of death in elderly patients with acute myocardial infarction exposed to fibrinolytic therapy: reply // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 246-248.
11. Chapidze G., Rigvava L., Kapanadze S. Thrombolytic therapy among elderly patients with acute myocardial infarction // Georgian medical news. - 2003. - N 12 (105). - P. 47-49.
12. de Boer M.J., Ottervanger J.P., van't Hof A.W. et al. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 1723-1728.
13. Estess J.M., Topol E.J. Fibrinolytic treatment for elderly patients with acute myocardial infarction // Heart. - 2002. - Vol. 87. - P. 308-311.
14. Exadaktylos N.I., Kranidis A.I., Argyriou M.O. et al. Left Ventricular Free Wall Rupture During Acute Myocardial Infarction. Early Diagnosis and Treatment // Hellenic J. Cardiol. - 2002. - Vol. 43. - P. 246-252.
15. 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. 311-322.
16. Figueras J., Cortadellas J., Evangelista A. Medical management of selected patients with left ventricular free wall rupture during acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 29. - P. 512-518.
17. Honan M.B., Harrel F.E., Reimer K.A. Cardiac rupture, mortality once the timing of thrombolytic therapy: A meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. - 1990. - Vol. 16. - P. 359-367.
18. Gitt A.K., Zahn R., Weinberger H. et al. Thrombolysis for acute myocardial infarction in patients older than 75 years: lack of benefit for hospital mortality but improvement of long-term mortality: results of the MITRA and MIR registries (abstr) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37 (Suppl. A). - P. 648A.
19. Keeley E.C., de Lemos J.A. Free wall rupture in the elderly: deleterious effect of fibrinolytic therapy on the ageing heart // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 1693-1694.
20. Maggioni A.P., Maseri A., Fresco C. et al. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis // New Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 329. - P. 1442-1448.
21. Markowicz-Pawlus E., Nojycski J., Skdkowska A. et al. Cardiac rupture risk estimation in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention // Cardiology Journal. - 2007. - Vol. 14, N 6. - P. 538-543.
22. Mehta R.H., Granger C.B., Alexander K.P. et al. Reperfusion Strategies for Acute Myocardial Infarction in the Elderly: Benefits and Risks // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - P. 471-478.
23. Nakatsuchi Y., Minamino T., Fujii K., Negoro S. Clinicopathological characterisation of cardiac free wall rupture in patients with acute myocardial infarction: difference between early and late phase rupture // Int. J. Cardiol. - 1994. - Vol. 47. - P. S33.
24. Polic S., Perkovic D., Stula I. et al. Early cardiac rupture following streptokinase in patients with acute myocardial infarction: retrospective cohort study // Croat. Med. J. - 2000. - Vol. 41. - P. 303-306.
25. Polic S., Rumboldt Z., Novak K. Mechanisms of death in elderly patients with acute myocardial infarction exposed to fibrinolytic therapy // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P.

246-248.

26. Pollak H., Diez W., Spiel R. Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 1993. - Vol. 14. - P. 640-648.

27. Purcaro A., Costantini C., Ciampini N. Diagnostic criteria and management of subacute ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 80. - P. 397-405.

28. Slater J., Brown R.J., Antonelli T.A. et al. SHOCK Investigators. Cardiogenic Shock Due to Cardiac Free-wall Rupture or Tamponade After Acute Myocardial Infarction: A Report from the SHOCK Trial Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 1117-1122.

29. Sobkowicz B., Lenartowska L., Nowak M. et al. Trends in the incidence of the free wall cardiac rupture in acute myocardial infarction. Observational study: experience of a single center // *Annales Academiae Medicae Bialostocensis.* - 2005. - Vol. 50. - P. 161-165.

30. Stenestrand U., Wallentin L. Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75

years and older with ST-segmentelevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 163. - P. 965-971.

31. Thiemann D.R., Coresh J., Schulman S.P. et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101. - P. 2239-2246.

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

33. Yip H.K., Wu C.J., Chang H.W. et al. Cardiac Rupture Complicating Acute Myocardial Infarction in the Direct Percutaneous Coronary Intervention Reperfusion Era // *Chest.* - 2003. - Vol. 124. - P. 565-571.

34. Yip H.K., Fang C.Y., Tsai K.T. et al. The Potential Impact of Primary Percutaneous Coronary Intervention on Ventricular Septal Rupture Complicating Acute Myocardial Infarction // *Chest.* - 2004. - Vol. 125. - P. 1622-1628.

35. Zahger D., Milgalter E. A broken heart // *New Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334, N 5. - P. 319-321.

ИНФАРКТ МИОКАРДА: ТРОМБОЛИЗИС, ГОСПИТАЛЬНАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ, РАЗРЫВЫ МИОКАРДА

Т.В.Тавровская, А.А.Качесова, О.А.Соколова, А.В.Тимофеев, И.В.Потешкина, В.В.Скориченко

Для оценки госпитальной летальности при тромболитической терапии (ТЛТ) и без ее использования у лиц разного возраста и пола при остром инфаркте миокарда (ОИМ) давностью не более 12 часов и частоты наружных разрывов миокарда (НРМ) в структуре смертности из компьютерной базы данных экстренного кардиологического отделения за 6 лет по коду I21-I22 (МКБ-10) последовательно отобраны все выбывшие (выписанные, переведенные, умершие) пациенты с первичным и повторным ОИМ с давностью болевого синдрома к моменту поступления не более 12 часов - всего 766 человек. Из дальнейшего анализа были исключены 110 пациентов с имеющимися противопоказаниями к ТЛТ и 13 пациентов, переведенных в другой стационар для проведения чрескожных вмешательств. Оставшиеся 643 пациента разделены на 2 группы: в первой использовался тромболитический препарат стрептокиназой (1,5 млн. ЕД в/в капельно за 30-40 минут) - группа СК(+), во второй группе он не применялся - группа СК(-). Госпитальная летальность оценивалась как в целом, так и в разных возрастных и половых группах, для чего пациенты были разделены на 4 подгруппы: до 55 лет включительно, 56-65 лет, 66-75 лет и старше 75 лет. Анализ частоты развития НРМ проведен по результатам аутопсий 66 умерших пациентов.

В целом летальность в группе СК(+) оказалась значительно ниже, чем в группе СК(-). При анализе летальности по возрастным подгруппам как в группе СК(+), так и в группе СК(-) выявлено увеличение летальности с увеличением возраста пациентов. При этом тромболитический препарат оказывал благоприятный эффект на выживаемость только у пациентов первых двух возрастных подгрупп. У пациентов старше 65 лет не выявлено статистически значимых различий в госпитальной летальности между группами использования и неиспользования тромболитического препарата. Использование тромболитического препарата снизило летальность только в группе мужчин, у женщин его применение не оказало благоприятного эффекта на выживаемость. НРМ зарегистрированы у 14 умерших. В группе умерших от разрывов значительно чаще регистрировались первичные инфаркты миокарда. Среди умерших в первые сутки госпитализации НРМ послужили причиной смерти у 3 из 7 умерших (43%) в группе СК(+) и у 2 из 32 (6%) - во второй группе (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,032$).

Полученные нами результаты свидетельствуют, что системный тромболитический препарат ассоциируется со снижением госпитальной летальности у пациентов в возрасте до 65 лет, а его использование у пациентов более старшего возраста не оказывает благоприятного эффекта на выживаемость. В отличие от мужчин, ТЛТ у женщин в нашем исследовании не ассоциировалась со снижением летальности, причем в группе ТЛТ летальность у женщин оказалась существенно выше, чем у мужчин. Полученные результаты лишней раз свидетельствуют, что женщины относятся к той группе пациентов, у которых предполагаемая польза от проведения ТЛТ требует дальнейшего уточнения. В нашем анализе все умершие от НРМ были старше 65 лет, у них чаще встречался первичный инфаркт миокарда. Нами не выявлено половых различий между группами НРМ (+) и НРМ (-), передний инфаркт миокарда также встречался с одинаковой частотой в обеих группах. Таким образом проведенное нами исследование не выявило преимуществ тромболитического препарата в отношении госпитальной выживаемости у лиц пожилого возраста и женщин, обнаружив значительное увеличение разрывов миокарда в структуре смертности и преобладание первичных инфарктов в группе умерших от разрывов. В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ОИМ старческого возраста следует помнить, что предполагаемые выгоды ревазуляризации в сравнении с консервативным лечением у лиц 75 лет и старше минимальны, решение об использовании у них первичного чрескожного вмешательства, ТЛТ или их неприменении должно быть очень взвешенным.

MYOCARDIAL INFARCTION: THROMBOLYSIS, HOSPITAL LETHALITY, CARDIAC RUPTURES

T.V. Tavrovskaya, A.A. Kachesova, O.A. Sokolova, A.V. Timofeev, I.V. Poteshkina, V.V. Skorichenko

The aim of the study was to assess the hospital lethality in myocardial infarction of duration of no more than 12 hours with and without thrombolytic therapy and the incidence of external cardiac ruptures. In the database of an emergency cardiological department, all 766 consecutive patients, with acute and subsequent myocardial infarction, with a duration of pain not exceeding 12 hours (I21 and I22 ICD 10 coding) within a 6 year period dropped out from the hospital (discharged, transferred, or deceased) were selected. 110 patients with contraindications to the thrombolytic therapy and 13 patients transferred to another hospital for percutaneous coronary interventions were excluded from further analysis. 643 patients were divided into 2 groups: in streptokinase group, thrombolytic therapy was performed using Streptokinase (1,500,000 UI infused intravenously within 30 40 min) and, in control group, thrombolysis was not performed. The hospital lethality was assessed as a whole, as well as in different age and gender groups. For this purpose, the patients were divided into the following age groups: 55 years or less, 56 65 years, 66 75 years, and more than 75 years. The analysis of incidence of external cardiac ruptures was carried out using the results of autopsy of 66 deceased patients.

As a whole, lethality in streptokinase group was significantly lower than in control group. Both in streptokinase and control groups, lethality rose with increasing age. However, thrombolysis had a favorable effect on the survival of the patients of two youngest age groups only. In the patients older than 65 years, no statistically significant difference in hospital lethality was revealed between the patients of streptokinase and control groups. The thrombolytic therapy decreased lethality only in male patients, its application in women did not have a favorable effect on the patient survival. External cardiac ruptures were observed in 14 deceased patients. Among patients deceased due to an external cardiac rupture, the patients with the first myocardial infarction prevailed. External cardiac rupture was a primary cause of death within the first 24 hours of hospitalization in 3 of 7 deceased patients (43%) in streptokinase group and in 2 of 32 patients (6%) in control group (two tailed exact Fisher test, $p=0.032$).

The data obtained suggest that the systemic thrombolysis with streptokinase is associated with a decreased hospital lethality in the patients younger than 65 years, whereas its use in patients older than 65 years was not associated with a favorable effect on lethality. As distinct from male patients, thrombolysis in female patients did not lead to a decrease in lethality, in streptokinase group lethality being substantially higher in females than in males. The data obtained give evidence once again that the potential benefit from the thrombolysis in female patients should be a subject of further discussions. In the present study, all patients deceased due to the external cardiac rupture were older than 65 years and had more often the first myocardial infarction. No gender differences were obtained between the groups of patients with and without cardiac ruptures; the anterior myocardial infarction was also observed with the similar rate in both streptokinase and control group patients. Thus, the study did not show the benefit of thrombolysis with regard to the in patient survival in elderly male patients and female patients; a significant increase in cardiac ruptures in the lethality structure and prevalence of the first myocardial infarctions in the patients deceased due to external cardiac ruptures was also revealed. According to the guidelines for treatment of aged patient with myocardial infarction, one should bear in mind that potential benefits of revascularization as compared with conservative treatment in patients of 75 years and older are minor; the decision to use in them primary percutaneous coronary intervention or thrombolysis should be well grounded.