

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Юневич Д.С., 2016
УДК 616-08-039.73, 616-005.8
DOI:10.23888/PAVLOVJ2016432-41

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ
СИСТЕМНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ТРОМБОЛИЗИСА
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST
У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

Д.С. Юневич

Государственное бюджетное учреждение Рязанской области
«Областная клиническая больница», ул. Интернациональная, д.3а,
390039, г. Рязань, Российская Федерация

Представлены результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности тромболитической терапии различными препаратами у 98 больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в возрасте 75 лет и старше. Выявлено преобладание 28-дневной летальности после введения стрептокиназы в сравнении с альтеплазой и проурокиназой. Обнаружены различия в уровнях женской смертности. Частота развития реперфузионных аритмий при использовании альтеплазы была выше в сравнении с другими тромболитиками. Минимальное количество побочных эффектов выявлено при введении проурокиназы.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, старческий возраст, тромболитическая терапия, альтеплаза, проурокиназа, стрептокиназа.

**THE EFFICACY AND SAFETY OF VARIOUS SCHEMES
OF SYSTEMIC DRUG THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION
WITH ST-SEGMENT ELEVATION IN SENILE PATIENTS**

D.S. Yunevich

State budgetary institution of the Ryazan region «Regional clinical hospital»,
International st., 3A, 390039, Ryazan, Russian Federation

The results present the comparative analysis of the efficacy and safety of thrombolytic therapy with different drugs in 98 patients 75 years and older with myocardial infarction with ST-segment elevation. The prevalence of 28-day mortality was observed after the introduction of streptokinase compared to alteplase and prourokinase. Differences were noted in the levels of female mortality. The incidence of reperfusion arrhythmias was higher when we used alteplase compared to other thrombolytic drugs. The minimum number of side effects was observed with the introduction of prourokinase.

Keywords: myocardial infarction, senile age, thrombolytic therapy, alteplase, prourokinase, streptokinase.

Согласно национальным регистрам многих стран ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) в последние десятилетия являются ведущей причиной смертности населения. Годовая летальность от ИБС составляет более 7 млн. человек (около 13% от всех причин смерти) [1, 2, 3]. При этом, в связи с увеличением продолжительности жизни растет число больных пожилого и старческого возраста, особенности физиологии которых создают серьезные проблемы в течении ИБС и ИМ [4, 5, 6]. У лиц старших возрастных групп, как нами было подтверждено ранее, заболевания сердца и сосудов протекают тяжелее, чаще принимают осложненную форму и вызывают летальные исходы [7]. Так, первичный и повторный ИМ, у пациентов старше 60 лет обуславливают до 2/3 всех причин смерти от сердечно-сосудистой патологии и до 70% – от всех заболеваний. Причем, в каждом последующем пятилетии жизни смертность от болезней сердца и сосудов на 100 тыс. населения увеличивается в 2-2,5 раза [5, 6, 8].

Основными достижениями второй половины XX века, снизившими летальность пациентов с ИМ в среднем с 25-30% до 8,4%, следует считать широкое внедрение в процесс лечения методов тромболитической терапии (ТЛТ) и эндоваскулярных вмешательств [2, 5]. Российские реалии говорят о преимущественном использовании системной ТЛТ, а не ангиорентгенологического метода восстановления перфузии миокарда в лечении больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). По данным международных рандомизированных исследований имеются многочисленные подтверждения высокой эффективности и безопасности ТЛТ у групп населения в возрасте до 70-75 лет. Подобных же детальных анализов влияния тромболитика на течение ИМ у больных в более старшем возрасте не обнаруживается [9, 10, 11, 12]. Ясно, что старение организма человека накладывает свой отпечаток на результаты проводимой терапии у пациента: реакция на идентичное лечеб-

ное воздействие у молодых и пожилых больных будет отличаться.

Учитывая вышесказанное, представляет актуальность проведение сравнительного анализа эффективности и безопасности различных схем ТЛТ у больных с ИМпST 75 лет и старше.

Цель: сравнить эффективность и безопасность использования тромболитических препаратов альтеплазы (Актилизе, Boehringer Ingelheim, Германия), пуурокиназы (Пууролаза, ЭПМБП ФГБУ «РКНПК» Минздрава России) и стрептокиназы (Стрептокиназа, АО «Белмедпрепараты», Беларусь) в лечении ИМпST у больных старческого возраста.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки в анализ были включены 98 пациентов обоего пола в возрасте 75 лет и старше, поступившие в отделения неотложной кардиологии стационаров города Рязани с 2012 по 2015 год, которым проводилась ТЛТ по поводу ИМпST в течение первых 12 часов от развития заболевания. Диагноз установлен согласно Российским рекомендациям (2013) [13]. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы по признаку примененного тромболитика: группа А – 22 пациента (9 мужчин и 13 женщин), получавших актилизе; группа В – 29 пациентов (12 мужчин и 17 женщин), получавших пууролазу; группа С – 47 пациентов (14 мужчин и 33 женщины), получавших стрептокиназу (см. табл.). Всем больным во время госпитализации кроме ТЛТ назначалась стандартизированная терапия ИМ, которая включала в себя антиагреганты, прямые антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), статины и нитропрепараты при отсутствии противопоказаний к ним. Следует отметить, что терапия, рекомендованная для улучшения прогноза у больных ИБС (антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, ИАПФ) использовалась с одинаковой частотой в разных группах. В случае возникновения осложнений ИМ или ТЛТ прово-

дилось их лечение в соответствии с вышеуказанными рекомендациями [13].

Критериями эффективности ТЛТ принимались: основным – 28-дневная летальность; дополнительными – наличие открытой инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) по данным коронароангиографии (КАГ), 50%-снижение сегмента ST на ЭКГ через 180 минут после ТЛТ, наличие реперфузионных нарушений ритма и проводимости, формирование ИМ без зубца Q (неQ ИМ). Критериями безопасности ТЛТ считались частота развития побочных эффектов: острой аневризмы миокарда, кровотечений всех локализаций, геморрагического (ГИ) и ишемического инсультов (ИИ), разрывов миокарда, гемотампонады полости перикарда, рецидива ИМ (в течение 28 суток) [8, 14, 15]. В каждой группе был проведен гендерный анализ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета компьютерных программ Microsoft Excel. Для сравнения количественных данных использован t-критерий Стьюдента, для сравнения непараметрических данных – метод углового двухстороннего преобразования Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Анализ сравниваемых групп осуществлялся путем выделения ряда параметров клинико-anamnestического, инструментального и лабораторного характера, которые, на наш взгляд, потенциально могли неблагоприятно влиять на течение и результат ТЛТ при ИМ (факторы риска – ФР) [14, 15]. Пациенты анализируемых групп были сопоставимы по большинству ФР (табл. 1): средний возраст более 75 лет, женский пол, наличие сахарного диабета (СД) или нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), время «симптом-игла» более 6 ч, артериальная гипертензия (АД более 140/90 мм рт. ст.), нарушение ритма и проводимости, фракция выброса менее

45%, одновременное наличие 1, 2 или 3 и более ФР.

Обращало на себя внимание увеличение частоты передней локализации ИМ в группах В и С по сравнению с группой А ($p < 0,01$). В группах А и В по сравнению с группой С достоверно чаще встречалась гиперкреатининемия и реже – острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) II-IV класса по Killip и повышенное содержание тропонина Т крови. У пациентов, получавших стрептокиназу, с уровнем достоверности более 95-99% реже в сравнении с больными из группы альтеплазы наблюдались гипергликемия и повторный ИМ, а в сравнении с пациентами из группы проурокиназы – избыточная масса тела (ИМТ более 25 кг/м²) и повышение МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ).

При гендерном анализе выявлено достоверное преобладание гипергликемии и гиперкреатининемии у мужчин в группах А и В в сравнении с группой С. Повторный ИМ с $p < 0,01$ чаще встречался у пациентов мужского пола при тромболитическом лечении пуролазой, чем стрептокиназой. В женской популяции отмечено доказанное увеличение доли переднего ИМ и уменьшение доли повторного ИМ у пациенток в группах В и С, а также уменьшение частоты повышенного содержания тропонина Т крови в группах А и В. Реже у женщин при ТЛТ стрептокиназой в сравнении с пациентками, получавшими проурокиназу, наблюдалась гиперкреатининемия, а в сравнении с пациентками, которым вводилась альтеплаза, – артериальная гипертензия. ОЛЖН II-IV класса по Killip встречалась у женщин в группе С чаще, чем в группе В ($p < 0,01$).

Единственным достоверным отличием мужских популяций от женских явилось повышение доли пациенток с СД или НТГ женского пола в группах А (38,46% женщин и 0% мужчин, $p < 0,05$) и С (51,52% и 7,14% соответственно, $p < 0,01$).

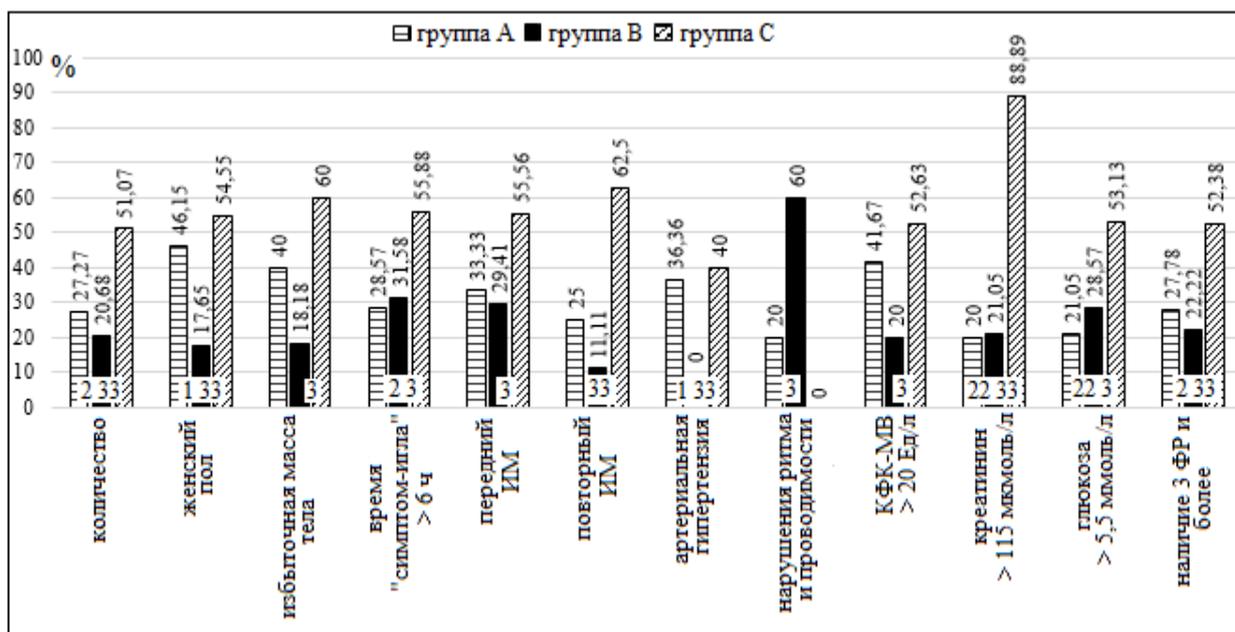
Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов групп А, В, и С

Признак	Группа А, абс. число (%)	Группа В, абс. число (%)	Группа С, абс. число (%)	р АВ	р АС	р ВС
Количество	22 (100)	29 (100)	47 (100)	-	-	-
Средний возраст, лет	79,36±1,69	80,52±1,96	80,38±1,13	>0,05	>0,05	>0,05
Женский пол	13 (59,09)	17 (58,62)	33 (70,21)	>0,05	>0,05	>0,05
Избыточная масса тела	5 (22,73)	11 (37,93)	10 (21,28)	>0,05	>0,05	<0,05
СД или НТГ	5 (22,73)	8 (27,59)	18 (38,3)	>0,05	>0,05	>0,05
Время «симптом-игла» более 6 ч	14 (63,64)	19 (65,51)	34 (72,34)	>0,05	>0,05	>0,05
Передний ИМ	6 (27,27)	17 (58,62)	27 (57,45)	<0,01	<0,01	>0,05
в т.ч. женщины	2 (15,38)	8 (47,06)	19 (57,58)	<0,05	<0,01	>0,05
Повторный ИМ	8 (36,36)	9 (31,04)	8 (17,02)	>0,05	<0,05	>0,05
в т.ч. мужчины	2 (22,22)	6 (50)	1 (7,14)	>0,05	>0,05	<0,01
в т.ч. женщины	6 (46,15)	3 (17,65)	7 (21,21)	<0,05	<0,05	>0,05
Артериальная гипертензия	11 (50)	14 (48,28)	15 (31,92)	>0,05	>0,05	>0,05
в т.ч. женщины	8 (61,54)	8 (47,06)	11 (33,33)	>0,05	<0,05	>0,05
ОЛЖН II-IV класс по Killip	3 (13,64)	4 (13,79)	18 (38,3)	>0,05	<0,05	<0,01
в т.ч. женщины	3 (23,08)	1 (5,88)	15 (45,46)	>0,05	>0,05	<0,01
Нарушения ритма и проводимости	5 (22,73)	5 (17,24)	10 (21,28)	>0,05	>0,05	>0,05
КФК-МВ более 20 Ед/л	12 (54,55)	20 (68,97)	19 (40,43)	>0,05	>0,05	<0,01
Тропонин Т более 50 нг/мл	10 (45,46)	10 (34,48)	35 (74,47)	>0,05	<0,05	<0,01
в т.ч. женщины	5 (38,46)	4 (23,53)	24 (72,73)	>0,05	<0,05	<0,01
Креатинин более 115 мкмоль/л	10 (45,46)	19 (65,51)	9 (19,15)	>0,05	<0,05	<0,01
в т.ч. мужчины	5 (55,56)	9 (75)	1 (9,09)	>0,05	<0,01	<0,01
в т.ч. женщины	5 (38,46)	10 (58,82)	8 (28,57)	>0,05	>0,05	<0,01
Глюкоза более 5,5 ммоль/л	19 (86,36)	21 (72,41)	32 (68,09)	>0,05	<0,05	>0,05
в т.ч. мужчины	8 (88,89)	10 (83,33)	5 (45,46)	>0,05	<0,01	<0,01
Наличие одновременно 3 ФР и более	18 (81,82)	27 (93,1)	42 (89,36)	>0,05	>0,05	>0,05

По данным анализа уровня 28-дневной летальности при проведении ТЛТ препаратами альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы у лиц 75 лет и старше (рис. 1) были отмечены существенные различия. Выявлено, что частота неблагоприятных исходов при использовании стрептокиназы (51,07%) с уровнем достоверности более 95% превышала аналогичный показатель при использовании актилизе (27,27%) и с уровнем достоверности более 99% – при использовании пулолазы (20,68%). Было статистически доказано, что наименьшая женская смертность регистрировалась в группе В (17,65%) в сравнении с группами А и С (46,15% и 54,55% соответственно). В целом наблюдалась стойкая закономерность преобладания 28-суточной летально-

сти при наличии различных ФР, а также при их одновременном сочетании у пациентов, в группе С по сравнению с двумя другими группами. Смертность же в группах А и В различалась только при наличии артериальной гипертензии: она была выше при проведении ТЛТ альтеплазой (36,36%) в сравнении с проурокиназой (0%, $p < 0,05$). Единственным ФР, повышавшим количество летальных исходов при использовании пулолазы по сравнению с остальными анализируемыми тромболитиками, стало наличие у пациентов нарушений ритма и проводимости ($p_{AB} > 0,05$, $p_{BC} < 0,05$). Уровни мужской и женской смертности различались только в группе альтеплазы (0% и 46,15% соответственно, достоверность более 95%).



Уровни достоверности различий в группах АВ:
 1 – $p < 0,05$; АС: 2 – $p < 0,05$, 22 – $p < 0,01$; ВС: 3 – $p < 0,05$, 33 – $p < 0,01$

Рис. 1. Сравнение 28-дневной летальности в группах А, В и С

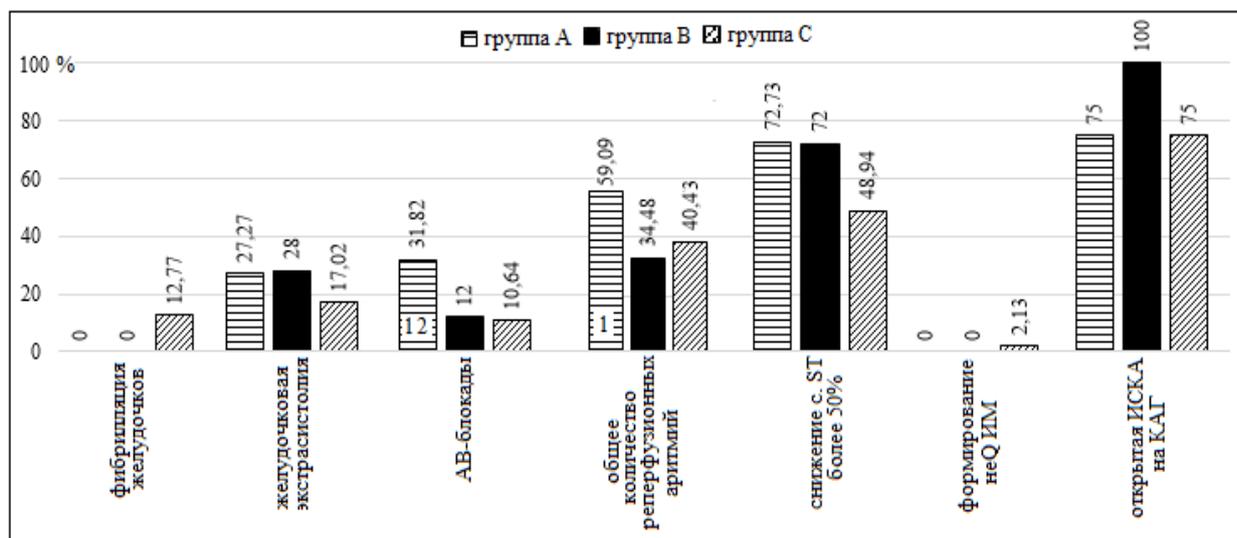
Анализ дополнительных критериев эффективности ТЛТ (рис. 2) показал, что введение альтеплазы, проурокиназы или стрептокиназы на фоне стандартной терапии ИМпST у пациентов старческого возраста обеспечивало практически равнозначную высокую частоту открытия ИС-КА по данным КАГ в исследуемых популяциях (от 75% до 100%, $p > 0,05$). Однако, обратил на себя внимание факт малой частоты проведения КАГ у больных с ИМ 75 лет и старше: 18,18%, 3,45% и 8,51% в группах А, В и С соответственно ($p_{AB} < 0,05$), вероятно, по причине низкой доступности ангиорентгенологической помощи и высокой ранней смертности пациентов указанных возрастных групп. В динамике снижения сегмента ST на 180 минуте ТЛТ не было найдено достоверных отличий в зависимости от препарата: максимальная эффективность по этому параметру наблюдалась в группе А (72,73%), а минимальная – в группе С (48,94%). По признаку формирования не Q ИМ ТЛТ была эффективна только при

использовании стрептокиназы, когда он наблюдался в 2,13% случаев. Гендерный анализ достоверных различий по указанным параметрам среди исследуемых групп не выявил.

При сравнении наличия реперфузионных нарушений ритма и проводимости определялась низкая частота развития фибрилляций желудочков (ФЖ) с полным их отсутствием в группах А и В и одинаковая встречаемость желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) (достоверность менее 95%). Атриовентрикулярные блокады I-III степени (АВ-блокады) с уровнем доказательности более 95% чаще встречались в группе актилизе (31,82%) в сравнении с группами пулолазы (12%) и стрептокиназы (10,64%). Общее число реперфузионных аритмий тоже преобладало у пациентов группы А ($p_{AB} < 0,05$). В изолированно мужской популяции сохранялось преобладание частоты АВ-блокад с $p < 0,05$ в группе А (44,44%) над группами В (0%) и С (7,14%). Общее же число реперфузионных нарушений ритма достоверно отли-

чалось только в группах А и В (100% и 33,33% соответственно, $p < 0,01$). Различий среди пациенток женщин, которым применялись исследуемые тромболитики, по критерию аритмий выявлено не было. Мужские популяции отличались от женских по частоте развития ФЖ в группе С

(28,56% и 6,06% соответственно, $p < 0,05$) и ЖЭС в группе А (55,56% и 7,69%, $p < 0,01$). Это достоверно (более 95-99%) влияло и на преобладание общего количества аритмий у пациентов мужчин в группах А и С (100% и 64,29%) над женщинами (30,77% и 30,3%).



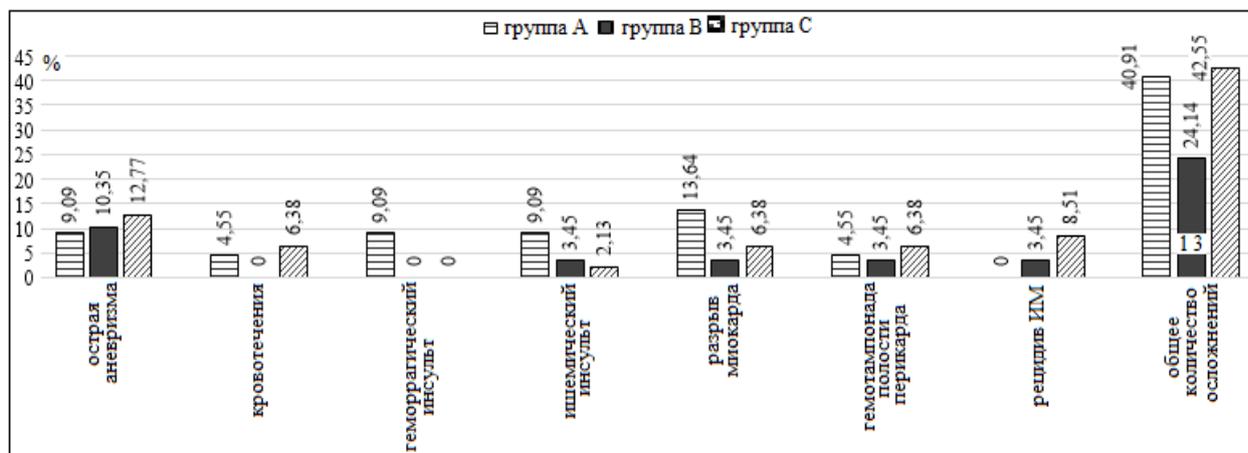
Уровни достоверности различий в группах АВ: 1 – $p < 0,05$; АС: 2 – $p < 0,05$

Рис. 2. Сравнение эффективности ТЛТ у пациентов групп А, В и С

При сравнении частоты побочных эффектов ТЛТ, как критерия ее безопасности (рис. 3), исследуемые тромболитики у пациентов 75 лет и старше показали отсутствие достоверных различий по количеству развития острой аневризмы миокарда, кровотечений, ГИ, ИИ, разрывов миокарда, гемотампонады полости перикарда и рецидива ИМ при раздельном их сопоставлении. Гендерный анализ также отличий не выявил. Общее же количество нежелательных эффектов ТЛТ преобладало в группах А (40,91%) и С (42,55%) над группой В (24,14%, $p_{AB, BC} < 0,05$). В женской популяции достоверность сохранялась только в разнице частоты указанного признака при использовании альте-

плазы и проурокиназы (40,91% и 23,53% соответственно, $p < 0,05$). Различий среди пациентов мужчин не зарегистрировано.

Таким образом проведенный анализ оценки тромболитических препаратов альтеплазы (Актилизе, Boehringer Ingelheim, Германия), проурокиназы (Пуролаза, ЭПМБП ФГБУ «РКНПК» Минздрава России) и стрептокиназы (Стрептокиназа, АО «Белмедпрепараты», Беларусь) в лечении ИМпST у больных старческого возраста позволил оценить практику использования препаратов в отделениях неотложной кардиологии стационаров города Рязани и рекомендовать для рациональной фармакотерапии и закупок наиболее эффективные и безопасные препараты [16].



Уровни достоверности различий в группах АВ: 1 – $p < 0,05$; ВС: 3 – $p < 0,05$

Рис. 3. Сравнение безопасности ТЛТ у пациентов групп А, В и С

Выводы

1. Отмечено достоверное преобладание 28-дневной летальности при проведении тромболитической терапии стрептокиназой в сравнении с альтеплазой и проурокиназой у больных инфарктом миокарда старческого возраста, чему способствовало наличие определенных факторов риска и их одновременное сочетание (3 и более).

2. Статистически подтвердилось, что женская смертность при проведении тромболитической терапии проурокиназой была меньше аналогичной при применении стрептокиназы или альтеплазы у больных 75 лет и старше. Уровень женской летальности преобладал над мужской только в группе альтеплазы ($p < 0,05$).

3. Альтеплаза у лиц 75 лет и старше достоверно чаще вызывала развитие ат-

риовентрикулярных блокад и общего количества реперфузионных аритмий по сравнению с другими анализируемыми тромболитиками, что подтверждалось у пациентов мужского пола. У пациентов мужчин чаще по сравнению с женщинами развивались фибрилляция желудочков в группе стрептокиназы и желудочковая экстрасистолия в группе альтеплазы.

4. Суммарное количество нежелательных эффектов, анализированных тромболитиков у лиц старческого возраста, было больше при использовании альтеплазы и стрептокиназы, чем проурокиназы. В женской популяции достоверность различий сохранялась только в группах альтеплазы и проурокиназы. Частота же развития отдельных осложнений в исследуемых группах не различалась.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бойцов С.А., Якушин С.С., Лиферов Р.А. и др. Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани (в рамках многоцентрового исследования РЕ-ЗОНАНС) // Кардиологический вестник. 2008. Т. 3, № 2 (XV). С. 31-38.
2. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Анализ смертности от острых форм ИБС в г. Рязани // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, №6 (S1). С. 254.
3. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Регистрация заболеваемости и смертности от острых форм ИБС в России: выявленные проблемы и пути их ре-

- шения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т.8, №6 (S1). С. 253-254.
4. Бойцов С.А., Якушин С.С., Никулина Н.Н. и др. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. Т. 6, №5. С. 639-644.
 5. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Острые формы ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте: анализ заболеваемости, летальности и диагностики по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) // Клиническая геронтология. 2011. Т. 17, №1-2. С. 73-78.
 6. Якушин С.С., Никулина Н.Н. Выживаемость при острых формах ИБС в различных возрастных группах мужчин и женщин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9, №6 (S1). С. 235-236.
 7. Юневич Д.С., Аксентьев С.Б., Денискина Л.В. и др. Анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии актилизе у пациентов пожилого и старческого возраста при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Российский медико-биологический вестник имени И.П. Павлова. 2014. №2. С. 103-112.
 8. Сыркина А.Г. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2002. 35 с.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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-segment elevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. P. 965-971.
 12. 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.
 13. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации // Министерство здравоохранения РФ. М., 2013. 162 с.
 14. Белавина Н.И. Клинико-инструментальные предикторы угрожающего разрыва сердца у больных острым инфарктом миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
 15. Лебедева А.Ю. Клинические, биохимические и инструментальные аспекты прогнозирования течения инфаркта миокарда после тромболитической терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 53 с.
 16. Якушева Е.Н. Оптимизация отбора лекарственных средств в формулярные перечни на основе гармонизации нормативных документов, клинико-фармакологического и фармакоэкономического анализа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2009. 48 с.
- References**
1. Boytsov SA, Yakushin SS, Liferov RA et al. Uglublennyj analiz rasprostranen-

- nosti ostryh form IBS i smertnosti ot nih v Rjazani (v ramkah mnogotsentrovogo issledovanija REZONANS) [The in-depth analysis of the prevalence of acute forms of ischemic heart disease and mortality from them in Ryazan (within the framework of the multicenter study RESONANCE)]. *Kardiologicheskij vestnik* [Cardiology bulletin]. 2008; 3(2, XV): 31-38. (in Russian)
2. Nikulina NN, Yakushin SS. Analiz smertnostiotostryh form IBS v gorode Rjazani [The analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease in Ryazan]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2009; 8(6. S1): 254. (in Russian)
 3. Nikulina NN, Yakushin SS. Registratsyja zaboлеваemosti i smertnosti ot ostryh form IBS v Rossii: vyjavlennyye problemy i puti ih reshenija [The registration of morbidity and mortality from acute forms of ischemic heart disease in Russia: identified problems and their solutions]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2009; 8(6. S1): 253-254. (in Russian)
 4. Boytsov SA, Yakushin SS, Nikulina NN et al. Vozrastnye aspekty zaboлеваemosti ostryimi formami ishemicheskoy bolezni serdtsa i smertnosti ot nih u muzhchin i zhenshin [Age aspects of the incidence of acute forms of ischemic heart disease and mortality from them among men and women]. *Ratsyonalnaja farmakoterapija v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2010; 6 (5): 639-644. (in Russian)
 5. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS et al. Ostrye formy ishemicheskoy bolezni serdtsa v pozhilom i starcheskom vozraste: analiz zaboлеваemosti, letal'nosti i diagnostiki po rezul'tatam Rossijskogo mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovanija zaboлеваemosti, smertnosti, kachestva diagnostiki i lechenija ostryh form IBS (REZONANS) [Acute forms of ischemic heart disease in elderly and senile patients: analysis of morbidity, mortality and diagnosis in results of the Russian multicenter epidemiologic study of morbidity, mortality, quality of diagnosis and treatment of acute forms of ischemic heart disease (RESONANCE)]. *Klinicheskaja gerontologija* [Clinical gerontology]. 2011; 17(1-2): 73-78. (in Russian)
 6. Yakushin SS, Nikulina NN. Vyzhyvaemost' pri ostryh formah IBS v razlichnyh vozrastnyh gruppah muzhchin i zhenshin [The survival in acute forms of ischemic heart disease in different age groups of men and women]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2010; 9(6. S1): 235-236. (in Russian)
 7. Yunevich DS, Aksentiev SB, Deniskina LV et al. Analiz effektivnosti i bezopasnosti tromboliticheskoy terapii acilize u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta pri infarcte myokarda s pod'jemom segmenta ST [The analysis of the efficacy and safety of thrombolytic therapy of actilyse in patients elderly and senile age with myocardial infarction with ST-segment elevation]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2014; 2: 103-112. (in Russian)
 8. Syrkina AG. *Retrospektivnyj analiz effektivnosti i bezopasnosti tromboliticheskoy terapii ostrogo infarcta myokarda u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta* [The retrospective analysis of the efficacy and safety of thrombolytic therapy of acute myocardial infarction in patients of elderly and senile age]. *Cand. Diss. (Med. Sci.)*. Tomsk; 2002. (in Russian)
 9. Gitt AK, 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; 37(A): 648A.

10. Polic S, Rumboldt Z, Novak K. Mechanisms of death in elderly patients with acute myocardial infarction exposed to fibrinolytic therapy. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 246-248.
11. 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-segment elevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 965-971.
12. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation.* 2000; 101: 2239-2246.
13. Министерство здравоохранения РФ [The Ministry of health of The Russian Federation]. *Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации [The diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. Russian recommendations]*. Moscow; 2013. 162 p. (in Russian)
14. Belavina NI. *Kliniko-instrumentalnye prediktory ugrozhajushogo razryva serdtsa u bolnih ostrym infarctom myokarda [Clinical-instrumental predictors of threatening cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction]*. Cand. Diss. (Med. Sci.). Moscow; 2009. (in Russian)
15. Lebedeva AYu. *Klinicheskije, biohimicheskiye i instrumental'nyje aspekty prognozirovanija techenija infarcta myokarda posle tromboliticheskoj terapii [Clinical, biochemical and instrumental aspects of predicting the course of myocardial infarction after thrombolytic therapy]*. Doct. Diss. (Med. Sci.). Moscow; 2009. (in Russian)
16. Yakusheva EN. *Optimizaciya otbora lekarstvennyh sredstv v formulyarnye perechni na osnove harmonizacii normativnyh dokumentov, kliniko-farmakologicheskogo i farmakoehkonomicheskogo analiza [Optimization of drugs selection in the formulary lists on the basis of harmonization of regulations, clinicopharmacological and pharmacoeconomic analysis]*: Doct. dis. (Med. Sci.). Smolensk; 2009. (in Russian)

Юневич Д.С. – врач-кардиолог, анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии
ГБУРО «Областная клиническая больница», г. Рязань.
E-mail: YunevichDen@yandex.ru