

На правах рукописи

Кочергина Анастасия Михайловна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНВАЗИВНОЙ
СТРАТЕГИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Кашталап Василий Васильевич

Официальные оппоненты:

Репин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», заведующий отделением реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Бичан Николай Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей Минздрава России, профессор кафедры терапии

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.002.01 при ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России по адресу: 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Алтайского государственного медицинского университета (656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126) и на сайте www.agmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор

Бувеч Евгений Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема глобального старения населения Земли широко обсуждается научным сообществом с самых разнообразных позиций. По оценкам экспертов ООН, в 2010-2015 годах ожидаемую продолжительность жизни для обоих полов 70 лет и более будут иметь 57% населения мира [World Population Ageing, 2013; Бойцов С.А., 2014].

Проблема доступности высокотехнологичной медицинской помощи пожилым пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями становится все более актуальной. По данным экспертов ВОЗ количество смертельных случаев вследствие кардиоваскулярной патологии увеличится на 120% для женщин и 137% для мужчин в течение следующих двух десятилетий, преимущественно за счет лиц старших возрастных групп [Lazzeri C., 2013].

Несмотря на прочную доказательную базу приоритетности первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), в настоящее время не решен вопрос об эффективности и безопасности данного подхода для пациентов пожилого и старческого возраста [Бокерия Л.А., 2010; Чазов Е.И., 2012; Steg G., 2015]. Имеются данные о повышенном риске у пожилых пациентов геморрагических осложнений [Généteux P., 2015]. Открытым остается вопрос прогнозирования риска подобных осложнений, особенно у пожилых пациентов [Mehran R., 2011; Choi J. H., 2013; Abu-Assi E., 2014].

Имеются исследования, показывающие не только безопасность пЧКВ у пожилых больных, но и значимо более высокую её эффективность в сравнении с более молодыми пациентами [Mohar D.S., 2015; Rodriguez-Leor O., 2014; Toleva O., 2015]. По данным регистровых исследований, пожилые пациенты значимо реже подвергаются пЧКВ, что, в свою очередь, ведет к недостаточному пониманию эффективности и безопасности метода для таких пациентов [Эрлих А. Д., 2013; Ощепкова Е.В., 2014; Chung S.C., 2014; Forman D. E., 2011]. Согласно данным ряда исследований, выявление у пациентов с ИМпST «медленных» аллелей гена *CYP2C19* ассоциировано с замедленным и неполным ответом на прием клопидогреля и значимо более высокой частотой

тромбозов стента и опосредованной ими летальностью [Шульман В.А., 2014; Лифшиц Г.И., 2015].

Наконец, в настоящее время нет доказательной базы в отношении оптимальных подходов к выполнению второго этапа коронарной реваскуляризации и ее сроков у пациентов с ИМпСТ в зависимости от возраста. В современных клинических рекомендациях этот вопрос не освещен [Toleva O., 2015].

Степень научной разработанности темы исследования

Отечественным кардиологам Чазову Е.И. и Руде М.Я. (1976) принадлежит лидерство в области разработки теоретических и практических аспектов применения тромболитической терапии (ТЛТ) для реваскуляризации при инфаркте миокарда. Далее Rentrop К.Р. и соавторы (1979) показали ограничения при проведении ТЛТ для ведения пациентов ИМпСТ в условиях реальной клинической практики, включая повышенный риск геморрагических осложнений. Впоследствии Марковым В.А. и Вышловым Е.В. было показано, что повышенный риск кровотечений среди пациентов с ИМпСТ, включая пожилой возраст, компенсируется значимым снижением, как госпитальной летальности, так и отдаленной смертности при медикаментозной реперфузии. Franzosi M.G. и соавторы (1998), Zijlstra F. и соавторы (1999) обозначили перспективы применения эндоваскулярных вмешательств для реваскуляризации при ИМпСТ, включая предварительное введение тромболитика в ранние сроки ИМ с последующим применением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), обозначив так называемый «фармакоинвазивный» подход для реваскуляризации при ИМпСТ. Большинство проведенных в дальнейшем исследований показали, что риск развития геморрагических осложнений более высокий при использовании ТЛТ, чем при применении первичного ЧКВ для реперфузии [Van de Werf F., 1999, 2014]. Результаты регистровых исследований подтвердили несомненное преимущество первичного ЧКВ над системной ТЛТ для проведения реперфузии при ИМпСТ, однако и выявили ограничения такого способа реперфузии – низкий уровень доступности в ранние сроки ИМ и инертность врачей при использовании ЧКВ у пожилых пациентов [Эрлих А.Д., 2012; Гарганеева А.А., 2013; Van de Werf F., 2014; Patel M.R., 2015].

Ряд исследований показали, что у пожилых пациентов с ИМпST первичное ЧКВ может сопровождаться высоким риском кровотечений, что актуализирует проблему выбора подходов к адекватной рискометрии потенциальных ишемических и геморрагических осложнений у этой группы больных, в том числе с помощью генетического тестирования [Грацианский Н.А., 2012; Воевода М.И., 2014; Шульман В.А., 2014; Шестерня П.А., 2015].

Показано, что признаки многососудистого поражения коронарных артерий выявляются чаще у пожилых пациентов с ИМпST, чем у молодых больных, что актуализирует проблему доступности этапной реваскуляризации для таких пациентов [Барбараш О.Л., 2012; Репин А.Н., 2013; Тарасов Р.С., 2014; Сумин А.Н., 2015; Gershlick А.Н., 2015]. В настоящее время не изучен вопрос оптимальных сроков выполнения второго (отсроченного) этапа коронарной реваскуляризации у пожилых пациентов с ИМпST, нет объективных данных и о фактическом выполнении таких вмешательств в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность инвазивной стратегии реперфузии миокарда при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов пожилого и старческого возраста.

Задачи исследования:

1. Изучить подходы к реваскуляризации миокарда при ИМпST в зависимости от возраста больных в регистровом исследовании в условиях реальной клинической практики;
2. Выявить ограничения для применения инвазивного подхода к ведению ИМпST у пожилых пациентов;
3. Провести анализ частоты геморрагических осложнений у пациентов с ИМпST различного возраста в зависимости от тактики ведения;
4. Проанализировать частоту использования и сроки ожидания этапной реваскуляризации коронарного русла у больных с перенесенным инфарктом миокарда в зависимости от возраста;
5. Изучить частоту полиморфных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 гена *CYP2C19*, влияющих на эффективность клопидогреля у пациентов с ИМпST.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный сравнительный анализ факторов, определяющих ограничения в использовании инвазивной госпитальной стратегии реваскуляризации у пожилых пациентов при инфаркте миокарда. К таковым относятся: пожилой возраст пациента, позднее поступление его в стационар, тяжесть проявлений острой сердечной недостаточности.

Впервые у пациентов с ИМпСТ проанализированы возрастные аспекты подходов к выполнению второго этапа коронарной реваскуляризации. Доказано, что у пациентов с известным коронарным руслом потребность в реваскуляризации не зависит от возраста, однако характер поражения коронарных артерий у пожилых определяет более частую рекомендацию выполнения коронарного шунтирования (КШ). При этом пожилые пациенты реже подвергаются второму этапу реваскуляризации, независимо от его вида (ЧКВ, КШ), так как немотивированно отказываются от дальнейшего вмешательства.

Впервые в регистровом исследовании проанализированы фактические сроки ожидания второго этапа коронарной реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ. Вне зависимости от возраста, они составляют около 4 месяцев и превышают рекомендуемые сроки (от 2 до 6 недель в зависимости от выявленного сердечно-сосудистого риска у пациента).

Изучена распространенность «медленных» аллелей гена метаболизма клопидогреля *CYP2C19* (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*) у пациентов с ИМпСТ. Выявлено, что среди пациентов с ИМпСТ она составляет 12,6%. Наличие полиморфных вариантов гена *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* у пациентов с ИМпСТ не влияет на эффективность и безопасность первичного чрескожного коронарного вмешательства и не связано с повышенным риском ишемических осложнений.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В работе представлен всесторонний анализ факторов, оказывающих влияние на риск развития кровотечений у пациентов с ИМпСТ, включая генетические маркеры метаболизма антиагрегантов, что может способствовать улучшению имеющихся знаний о патогенезе острых форм ИБС и их осложнений.

Выявленные в исследовании ограничения для использования эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов на госпитальном и постгоспитальном этапах определяют необходимость разработки ряда мероприятий, повышающих доступность и безопасность такого лечения, в том числе образовательных программ для пациентов, обеспечивающих их комплаентность. Для практических врачей остается актуальной проблема выбора оптимальной шкалы для оценки рисков геморрагических осложнений при ИМпСТ, а также необходимость соблюдения мер, обеспечивающих преемственность стационарного и амбулаторного этапов наблюдения, в том числе по мониторингу доступности второго этапа реваскуляризации.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения эффективности и безопасности пЧКВ у пациентов разного возраста, оценки риска геморрагических осложнений при инфаркте, а также распространенности и клинико-прогностической значимости мутантных аллелей генов метаболизма клопидогреля у пациентов с ИМпСТ.

Объект исследования – пациенты, проходившие лечение на базе клиники в 2012 году с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, разделенные на группы сравнения в зависимости от возраста.

Предмет исследования – госпитальные результаты лечения, доступность этапной реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ разного возраста. Достоверность полученных данных подтверждена современными методами статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Первичное ЧКВ у пожилых пациентов имеет сопоставимую эффективность с таковой у молодых больных с ИМпСТ, однако, пожилые пациенты реже подвергаются первичному ЧКВ по ряду объективных (позднее поступление в стационар) и субъективных (переоцененный риск развития геморрагических осложнений вследствие возраста пациента и тяжести острой сердечной недостаточности при поступлении) причин.

2. Риск развития геморрагических осложнений у пациентов с ИМпСТ возрастает по мере увеличения возраста, однако, не зависит от выбранной

тактики ведения и, следовательно, не должен быть лимитирующим фактором в отношении применения первичной эндоваскулярной реваскуляризации.

3. Пациенты старшего возраста с многососудистым поражением коронарного русла реже подвергаются второму (отсроченному) этапу эндоваскулярной реваскуляризации миокарда вне зависимости от его вида (ЧКВ, АКШ) вследствие несоблюдения сроков проведения такого вмешательства и немотивированного отказа больных.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствуют достаточная для статистического анализа база исходных данных (492 пациента), современные методы обследования пациентов, корректные методы статистической обработки полученных данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Полученные данные используются в образовательном процессе на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень, 2015; на Европейской конференции по внутренней медицине, Москва 2015; на конференции Acute Cardiovascular care, Вена, 2015; на Всероссийской конференции с международным участием «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии», Самара, 2013, 2014, 2015; на XV Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения», Ленинск-Кузнецкий, 2012; XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2015.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени.

Личный вклад автора

Анализ литературы по теме диссертационного исследования, сбор и систематизация первичных клинических материалов с формированием базы данных, изучение отдаленных результатов, их статистическая обработка и написание работы выполнены автором лично.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов исследования и заключения), содержит выводы, практические рекомендации и список литературы. Текст иллюстрирован 38 таблицами и 12 рисунками. Список литературы включает 180 источников, из них 120 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящее исследование является проспективным, одноцентровым, регистровым, наблюдательным. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России. Все пациенты перед включением в исследование подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: госпитализация в стационар с диагнозом ИМ с элевацией сегмента ST; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: ИМ без стойкой элевации сегмента ST; проведение тромболитической терапии (ТЛТ) на любом этапе лечения.

Материал для исследования набран в Региональном сосудистом центре МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер». В настоящее время метод ТЛТ в практике сосудистого центра используется значительно реже, чем пЧКВ, поскольку ТЛТ повышает риски кровотечений, что не позволяет объективно оценить безопасность собственно эндоваскулярной реваскуляризации.

Для решения поставленных задач были отобраны 492 пациента в возрасте от 30 до 92 лет, перенесших в 2012 году ИМпСТ, что было подтверждено клиническими, биохимическими и инструментальными методами. Средний возраст пациентов составил $64,42 \pm 10,86$ лет. Диагноз ИМпСТ устанавливался согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 года. Для оценки характера поражения коронарного русла части пациентов проводилась коронарография (78,8%). Обязательными были исследования клинических и биохимических показателей крови. Ведение пациента осуществлялось в виде следующих вариантов: консервативное ведение ИМпСТ с применением антикоагулянтов, дезагрегантов, β -адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), статинов, при необходимости – нитратов, блокаторов кальциевых каналов (БКК), антиаритмических препаратов; потенциально инвазивное ведение (если пациент в экстренном порядке подан в катетеризационную лабораторию, однако, выявленные особенности коронарного русла не позволили выполнить вмешательство); проведение инвазивной реперфузии (ЧКВ со стентированием коронарных артерий). На стационарном этапе анализировались следующие «конечные точки»: наличие коронарной недостаточности (ранней постинфарктной стенокардии, рецидива ИМ), выраженность сердечной недостаточности. Оценивалась эффективность реваскуляризации миокарда, частота развития и вид геморрагических осложнений. Наблюдение за пациентами проводили в течение года. Оценивали частоту летальных исходов от кардиоваскулярных причин, развитие повторных инфарктов миокарда, нестабильной стенокардии, инсультов, выполнение назначенного второго этапа реваскуляризации миокарда, сроки ожидания вмешательств и причины его невыполнения. У всех пациентов в течение 12 месяцев наблюдения оценивали наличие конечных точек (повторные сердечно-сосудистые события и смерть от кардиальных причин).

Из 425 человек, выписанных из стационара после индексного события, через 12 месяцев удалось связаться с 369 пациентами (охват наблюдения составил 87%). Всего на годовом этапе наблюдения неблагоприятные исходы зарегистрированы у 20,12% пациентов. Через год наблюдения умерло 44

(11,92% - от всех 369, охваченных на годовом этапе наблюдения) пациента, у 30 (8,05%) зарегистрированы повторные сердечно-сосудистые события.

Развитию ИМпСТ предшествовали различные формы ИБС: в 20,89% случаев в виде постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), в виде стенокардии у 59,3%. Механическая реваскуляризация коронарных артерий (ЧКВ/АКШ) в прошлом была у 5,74% пациентов. Из всех факторов риска наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (АГ) – у 98,17% пациентов, имели повышенные цифры общего холестерина – 74,23%, курили на момент возникновения ИМ – 21,7%, установленный до настоящей госпитализации СД 2 типа был у 25,55% пациентов.

Менее 80% всех пациентов, включенных в исследование, направлены на экстренную КАГ, из них пЧКВ выполнено 90% пациентам. Двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) назначалась госпитально в 77,4% случаев, иАПФ – в 88,1%, а статины – лишь 23,8% пациентов с ИМпСТ.

Сравнительный анализ проводился в два этапа.

На первом этапе пациенты были разделены на 2 группы: **I группа** – пациенты до 60 лет, **II группа** – пациенты 60 лет и старше.

На втором – на четыре группы (согласно критериям ВОЗ).

Было проведено подисследование по изучению частот носительства «медленных» аллелей (*2 и *3) гена *CYP2C19* в популяции пациентов ИМпСТ в Кемерово. Всего в подисследование включено 159 пациентов, госпитализированных в клинику с ИМпСТ, подвергнутых первичному чрескожному коронарному вмешательству со стентированием инфарктзависимой артерии. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Амплификацию SNP-полиморфизмов гена *CYP2C19**2 (rs4244285) и *CYP2C19* *3 (rs4986893) проводили с помощью системы детекции полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в лаборатории иммуногенетики Института экологии человека СО РАН.

Общеклинические исследования включали сбор анамнеза и жалоб, расчет индекса массы тела, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Выполнено определение гемоглобина, глюкозы, креатинина, КФК, КФК-МВ, сердечного тропонина Т, оценка липидограммы; снижения скорости

клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная на основе показателя креатинина плазмы на момент госпитализации (формула СКД-ЕРІ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² расценивалась как почечная дисфункция. Инструментальные методы включали: ЭКГ, ЭХО-КГ, коронароангиография (КАГ). Электрокардиография. Принципом метода является запись двумерной проекции трехмерного электрического диполя. ЭКГ регистрировалась в 16 отведениях (6 стандартных, 6 грудных, 3 отведения по Небу и одно отведение по Слопаку – S2) с помощью аппарата “Megacart-400” Siemens. Эхокардиографию (ЭХО-КГ) проводили с помощью ультразвукового сканера «ACUSON 128 XP/10» (США) по общепринятой методике из парастернального и апикального доступов при помощи датчика, имеющего частоту 2,5 МГц. Регистрацию получаемых изображений осуществляли на фоточувствительную бумагу с помощью видеопринтера «Sony 880ЕС» (Япония). Коронарная ангиография и чрескожное коронарное вмешательство. Пациентам выполнялась селективная КАГ в первые часы с момента госпитализации в рамках ОКС на ангиографическом аппарате INNNOVA 3100 (США).

Статистическая обработка материала. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA версии 6.0. Для оценки и анализа полученных данных использовались непараметрические методы статистики ввиду того, что выборка отличалась от нормального распределения. Значения были представлены для относительных величин в виде процентного соотношения, для количественных – в виде средней арифметической ошибки среднего. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более независимые группы – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . Анализ различия частот в трёх и более независимых группах проводился при помощи критерия χ^2 по Пирсону в двух независимых группах – при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Уровень критической значимости (p) был принят равным или менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Подходы к реваскуляризации миокарда в госпитальном периоде в различных возрастных группах и факторы, оказывающие влияние на выбор тактики

Первым этапом в настоящем исследовании был выполнен сравнительный анализ анамнестических и демографических данных групп пациентов с ИМпСТ в зависимости от возраста. В I группу («молодые») вошли 187 (38%) пациентов, средний возраст которых составил $51,29 \pm 6,53$ (30;59) года. Во II группу («пожилые») вошли 305 (62%) пациентов; их средний возраст составил $72,52 \pm 8,64$ (60;92) лет.

В таблице 1 представлены различия по основным клиничко-анамнестическим факторам, характеризующим пациентов разного возраста в период до развития индексного ИМпСТ. Отсутствовали различия по таким факторам, как наличие в анамнезе стенокардии и ХСН. В то же время, во второй группе пациентов было достоверно большее количество лиц с перенесенными ранее инфарктом миокарда (ПИКС) и ОНМК. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по частоте перенесенной ранее реваскуляризации миокарда

Таблица 1 – Факторы сердечно-сосудистого риска у больных с инфарктом миокарда в зависимости от возраста

Показатели	I группа n= 187	II группа n= 305	p
Средний возраст, лет	51,29±6,53	72,52±8,64	0,0001
Мужской пол, n (%)	155 (82,88)	158 (51,80)	0,0001
Установленная дислипидемия, n (%)	155(82,88)	211 (72,75)	0,0103
Сахарный диабет, n (%)	37 (19,89)	89 (29,37)	0,0200
Курение, n (%)	21 (11,22)	86 (28,19)	0,0001
ПИКС, n (%)	18 (9,62)	85 (27,96)	0,0001
ОНМК, n (%)	0	12 (14,3)	0,0003
Время «симптом-госпитализация», часы, (m±sd)	10,58±9,73	15,82±31,21	0,0262

С увеличением возраста повышалась доля пациентов женского пола. Пациенты старшей возрастной группы чаще были активными курильщиками и реже имели в анамнезе установленную дислипидемию.

Проанализированы различия в тактике ведения пациентов с ИМпСТ разного возраста и ряд клинико-анамнестических факторов, оказывающих влияние на выбор таковой (таблица 2).

Таблица 2 – Тактика реваскуляризации и данные КАГ в госпитальном периоде

Показатели	I группа n= 187	II группа n=305	p
КАГ диагностическая, n (%)	183 (97,86)	205 (67,21)	0,0001
Однососудистое поражение КА, n (%)	79 (43,16)	36 (17,56)	0,0001
Поражение 2 и более КА, n (%)	104 (56,84)	169 (82,44)	0,0001
Выполнено ЧКВ, n (%)			
от всех КАГ	173 (94,53)	178 (86,82)	0,0102
от всех поступивших	173 (92,51)	178 (58,36)	

С увеличением возраста достоверно снижается количество пациентов, направленных на экстренную КАГ в рамках ИМпСТ, а среди направленных пациентов выполнение первичного ЧКВ в старшей возрастной группе происходит достоверно реже, не смотря на то, что среди пожилых пациентов многососудистое поражение КА встречается чаще, чем у молодых больных с ИМ. В I группе на КАГ были направлены 97,86% пациентов, первичное ЧКВ выполнено в итоге у 92,51% больных, в то время как среди пациентов II группы на КАГ направлены 67,21% больных, первичное ЧКВ выполнено у 58,36% пациентов. Подходы к ведению пациентов также были проанализированы в четырех возрастных группах согласно критериям ВОЗ (таблица 3).

Таблица 3 – Тактика реваскуляризации в различных возрастных группах

Показатели	Возраст, лет				p
	25-44 n=29	45-59 n=158	60-73 n=190	74-89 n=115	
	1	2	3	4	
Направлялся на КАГ, n (%)	28 (96,55)	155 (98,1)	170 (89,47)	48 (41,73)	p _{1,4} =0,001 p _{2,3} =0,001 p _{2,4} =0,001
Выполнено пЧКВ, n (%)	25 (89,28)	148 (95,48)	149 (87,64)	40 (83,33)	p _{1,4} =0,001 p _{2,3} =0,001 p _{2,4} =0,001

Для выявления факторов, влияющих на выбор тактики реваскуляризации при поступлении в стационар, все пациенты с ИМ были разделены в зависимости от факта проведения КАГ (таблица 4).

Таблица 4 – Различия клинико-anamнестических характеристик пациентов с ИМ в зависимости от направления на первичное ЧКВ

Показатели	Направлены на КАГ n=388	Не направлены на КАГ n=104	p
Средний возраст, лет, m±sd	60,48±10,93	79,1±9,14	0,0001
Мужской пол, n (%)	275 (70,87)	38 (36,53)	0,0001
Артериальная гипертензия, n (%)	386 (99,48)	98 (94,23)	0,0002
ИМ в анамнезе, n (%)	57 (14,9)	46 (44,23)	0,0001
Время симптом-госпитализация, часы, m±sd	9,4±6,76	29,78±49,97	0,0001
ОСН (Killip > 1), n (%)	77 (19,84)	65 (62,5)	0,0001
ФВ (по Симпсону), при поступлении, m±sd	50,09±9,6	44,94±14,89	0,0001
ХПН в анамнезе, n (%)	96 (24,74)	36 (34,61)	0,0442
СКФ (СКД-ЕРІ) мл/мин/1,73м ² , при поступлении, m±sd	70,82±20,53	48,03±21,29	0,0001
Продолжительность госпитализации, дни, m±sd	14,71±5,18	11,23±9,34	0,0001
Госпитальная летальность, n (%)	16 (4,12)	51 (49,03)	0,0001

Выявлены факторы, ассоциированные с не направлением на КАГ в остром периоде у пожилых пациентов с ИМпСТ: позднее их поступление в стационар вследствие несвоевременного обращения за медицинской помощью (на 5 часов позже более молодых больных); большая частота острой сердечной недостаточности \geq II по Killip при поступлении (у пожилых пациентов на 45% больше, чем у молодых больных).

Группа консервативного ведения была клинически более тяжелой и имела закономерно более высокие показатели госпитальной летальности. Невыполнение пЧКВ у пациентов с ИМпСТ ассоциировалось с повышением частоты летальных исходов, особенно у пожилых пациентов.

Летальность в первой группе составила 2,13%, при этом в первые сутки ИМпСТ 1,05%. Показатели госпитальной летальности во II группе были выше – 20,65%, в течение первых суток составили 8,52%.

Анализ госпитальной летальности в зависимости от тактики ведения показал, что как у молодых пациентов, так и у пожилых, проведение ЧКВ ассоциируется с достоверным снижением уровня госпитальной летальности (таблица 5).

Таблица 5 – Госпитальная летальность в группах разного возраста в зависимости от выбранной тактики

Характеристики пациентов	I группа		p	II группа		p
	ЧКВ + n=173	ЧКВ – n=14		ЧКВ + n=178	ЧКВ – n=127	
Средний возраст, лет	51,32±6,45	49,92±7,6	0,4419	68,52±6,43	78,12±8,23	0,0001
Госпитальная летальность, n (%)	1 (0,57%)	3 (21,42%)	0,0001	11 (6,17%)	52 (41,6%)	0,0001

Такие результаты подтверждают эффективность ЧКВ в качестве приоритетной методики реваскуляризации при ИМ вне зависимости от возраста пациентов.

Безопасность инвазивного подхода к ведению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах. Способы стратификации риска геморрагических осложнений

Всего в исследуемой выборке зарегистрировано 42 (8,53%) случая геморрагических осложнений, из которых 21 составили гематомы места пункции, 11 – пульсирующие гематомы, 10 – желудочно-кишечные кровотечения. Суммарная частота развития всех геморрагических осложнений у пожилых пациентов с ИМпСТ была на 7% выше, чем у молодых больных, «больших» и жизнеугрожающих кровотечений в группе до 60 лет не было зарегистрировано, в группе больных старше 60 лет их частота составила 2,37% ($p=0,0522$). Выявлено, что локальные геморрагические осложнения встречались чаще у пожилых пациентов (6,22% против 1,06%, $p=0,0062$) с ИМпСТ, однако достоверных различий по частоте встречаемости пульсирующих гематом и больших кровотечений не обнаружено.

Анализ госпитального этапа позволил выявить, что группа пациентов с кровотечениями чаще имела почечную дисфункцию на момент поступления в стационар (СКФ средняя $58,37 \pm 18,21$ vs $71,0 \pm 21,12$ мл/мин/м², $p=0,0003$). В этой группе больных отмечена тенденция к более низкой сократительной способности миокарда, оцененной при поступлении в клинику.

Факт возникновения кровотечения достоверно удлинял сроки лечения пациента в стационаре ($16,47 \pm 10,82$ vs $14,17 \pm 5,43$ дней, $p=0,0254$), а также обуславливал тенденции к более высоким показателям госпитальной летальности (17,5% vs 8,17%, $p=0,0519$). Клиническими предикторами развития кровотечений явились принадлежность к женскому полу (26,1% женщин в группе без осложнения и 60% в группе с геморрагическим осложнением, $p=0,0001$) и возраст ($60,7 \pm 11,67$ в группе без осложнения и $67,62 \pm 9,2$ в группе с геморрагическим осложнением, $p=0,0003$).

Для выявления оптимальной методики прогнозирования риска развития геморрагических осложнений при ИМпСТ была проведена сравнительная оценка риска кровотечений у пациентов с ИМпСТ на основе известных шкал (CRUSADE, ACTION, REACH).

Достоверные различия у пациентов с геморрагическими осложнениями и их отсутствием отмечены только при использовании шкалы ACTION. Шкалы CRUSADE и REACH не показали различий в сравниваемых группах.

Согласно полученным результатам, оба вида сосудистого доступа применялись одинаково часто: трансфеморальный – 56,71%, трансрадиальный – 43,29%. При этом, отмечено, что трансрадиальный доступ ожидаемо ассоциировался с меньшим числом суммарных геморрагических осложнений.

Вышеприведенные результаты исследования позволяют рекомендовать шкалу ACTION для оценки риска кровотечений у больных с ИМпСТ разного возраста, а также трансрадиальный доступ в качестве опции выбора для пожилых больных с целью снижения риска кровотечений.

Результаты годового этапа наблюдения: этапная реваскуляризация и отдаленные исходы

При оценке отдаленных исходов в зависимости от возраста определено, что частота смертельных исходов от кардиальных причин зависит от возраста и составляет в первой группе (до 60 лет) 10,05% (20 случаев), в то время как во второй группе (старше 60 лет) – 14,11% (24 случая). При этом, выявлено, что частота любых нефатальных сердечно-сосудистых событий выше во второй группе (11,7% и 5,52% соответственно, $p=0,0484$).

Всего в общей группе больных ИМпСТ второй этап коронарной реваскуляризации был назначен в 118 случаях, а выполнен у 78 человек (66,1%). Второй этап реваскуляризации миокарда по результатам проведения КАГ у пациентов с ИМпСТ назначается одинаково часто (от 22,58% до 31,05% случаев) независимо от возраста. Фактическая частота выполнения второго этапа реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов после ИМпСТ снижается с возрастом, составляя более 60% от рекомендуемой у пациентов в возрасте до 74 лет и всего 27,2 % - у пациентов в возрасте 74 и более лет. Как АКШ, так и ЧКВ назначаются одинаково часто пациентам с ИМпСТ и известным коронарным руслом вне зависимости от возраста. Результаты сравнения при разделении на четыре возрастные группы представлены в таблице 6.

При анализе продолжительности ожидания второго этапа реваскуляризации было обнаружено, что этот период у пациентов с ИМ составлял не более четырех месяцев и не зависел от возраста пациентов. Наименьшее время ожидания второго этапа реваскуляризации выявлено в

группе 25-44 лет (до 2 месяцев), тем не менее, даже в этом случае указанные сроки не соответствовали рекомендуемым.

Таблица 6 – Тактика реваскуляризации в различных возрастных группах (критерии ВОЗ) у пациентов с ИМпСТ

Характеристики пациентов	Возраст, лет				p
	25-44 n=29	45-59 n=158	60-73 n=190	74-89 n=115	
	1	2	3	4	
Назначен 2 этап реваскуляризации, n (%)	8 (28,57)	35 (22,58)	59 (31,05)	11 (22,91)	p>0,05
Второй этап – ЧКВ, n (%)	8 (100)	28 (80)	47 (73,43)	8 (72,7)	p>0,05
Второй этап – КШ, n (%)	0	7 (20)	17 (26,57)	3 (27,3)	p>0,05
Среднее время ожидания второго этапа, месяцы, m±sd	1,75±2,17	3,76±3,21	3,7±2,86	1,83±2,74	p>0,05
Выполнение второго этапа коронарной реваскуляризации, n (%)	5 (62,5)	27 (77,14)	43 (67,18)	3 (27,2)	p _{1,4} =0,001 p _{2,4} =0,001 p _{3,4} =0,001

Таким образом, вне зависимости от равной частоты назначения этапной реваскуляризации среди молодых и пожилых, частота ее выполнения снижается с увеличением возраста пациента.

Отказались от операции КШ 6 (50%) пациентов в возрасте 60 и более лет, в то время как в «молодой» группе «неявки», связанные с отказом пациента, выявлены только у 2 (15,38%), p=0,0003. Схожая динамика выявлена и по отказу от проведения планового ЧКВ – в 6 (31,57%) случаях у пожилых пациентов и 2 (3,07%) у молодых. Методом телефонного опроса определены причины невыполнения плановой операции. Пациенты в качестве основных причин отказа называли «удовлетворительное самочувствие» и «нецелесообразность и опасность выполнения полостной операции в их возрасте». Установлено, что пожилые пациенты одинаково часто отказывались как от КШ, так и от малоинвазивных вмешательств. Такие результаты

актуализируют необходимость улучшения информационной и образовательной деятельности среди пациентов, перенесших ИМ и среди практических врачей, занимающихся ведением постинфарктных больных.

Таким образом, основная причина невыполнения отсроченного этапа реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов после ИМ – необоснованный отказ пациента от вмешательства.

Частота встречаемости «медленных» аллелей гена метаболизма клопидогреля среди пациентов с ИМпСТ

Еще одним фактором, влияющим на эффективность и безопасность инвазивного ведения у пациентов с ИМ является генетическая предрасположенность к тому или иному ответу на применение известных дезагрегантов. С целью выявления возможного вклада в исходы у больных с ИМпСТ генетических маркеров, проведен следующий этап работы.

Средний возраст пациентов составил $58,92 \pm 10,83$ лет. Носительство «медленных» аллелей гена *CYP2C19* обнаружено у 20 (12,6%) обследованных пациентов с ИМпСТ: *CYP2C19**2 (*rs4244285*) – у 18, а *CYP2C19* *3 (*rs4986893*) – у 2 пациентов. Для последующего анализа пациенты были разделены на 2 группы: «медленные и промежуточные метаболизаторы» - носители генотипов *CYP2C19**2/*2, *CYP2C19**1/*2 и *CYP2C19**1/*3; «экстенсивные метаболизаторы» - носители генотипа *CYP2C19**1/*1.

Пациенты в подисследовании были сопоставимы с основной группой в настоящем исследовании по факторам кардиоваскулярного риска и данным анамнеза, однако были несколько моложе.

В зависимости от генетической индивидуальности все 159 пациентов были разделены на 2 группы – «медленные» и «промежуточные» метаболизаторы – лица со сниженной эффективностью клопидогреля – 20 (12,59%) человек, и «экстенсивные» метаболизаторы – 139 человек (87,42%).

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности АГ, СД, ПИКС, курения. Все пациенты, включенные в настоящее подисследование, в рамках оказания помощи получили ЧКВ со стентированием КА. Тромбоз стента, повлекший летальный исход, обнаружен у пациента с «нормальным» генотипом. Показатели госпитальной летальности среди сравниваемых групп были одинаковы, также не обнаружено возрастных

различий по частоте встречаемости «медленных» аллелей. Полученные результаты не дают возможности утверждать, что генетически детерминированная устойчивость к клопидогрелю имеет широкое распространение среди пациентов с ИМпСТ в г. Кемерово и оказывает неблагоприятное влияние на исходы и осложнения острого ИМ. Это может означать, что в структуре неблагоприятного прогноза при ИМпСТ у пациентов именно этот генетический фактор не вносит значимого вклада, и его рутинное тестирование проводить нецелесообразно.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты в возрасте от 60 лет и старше в остром периоде развития ИМ реже подвергаются КАГ (67,21%), чем пациенты с ИМпСТ в возрасте до 60 лет (97,86%), $p=0,0001$. Пожилые пациенты с известным коронарным руслом реже подвергаются пЧКВ (86,82% и 94,53% соответственно, $p=0,0102$).

2. Выявлены ограничения для применения диагностической КАГ в остром периоде у пожилых пациентов с ИМпСТ: позднее их поступление в стационар вследствие несвоевременного обращения за медицинской помощью (на 5 часов позже более молодых больных); большая частота острой сердечной недостаточности \geq II по Killip при поступлении (у пожилых пациентов на 45% больше, чем у молодых больных), ассоциированная с не направлением на КАГ.

3. Суммарная частота развития всех геморрагических осложнений у пожилых пациентов с ИМпСТ на 7% выше, чем у молодых больных, «больших» и жизнеугрожающих кровотечений в группе до 60 лет не зарегистрировано, в группе старше 60 лет их частота составляет 2,37% ($p=0,0522$).

4. Второй этап реваскуляризации миокарда по результатам проведения КАГ у пациентов с ИМпСТ назначается одинаково часто (от 22,58% до 31,05% случаев) независимо от возраста. Сроки ожидания второго этапа реваскуляризации миокарда не различаются во всех сравниваемых группах, составляют свыше 2 месяцев, превышая рекомендованные (от 2 до 6 недель в зависимости от сердечно-сосудистого риска).

5. Фактическая частота выполнения второго этапа реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов после ИМпСТ снижается с возрастом, составляя более 60% от рекомендуемой у пациентов в возрасте до 74 лет и всего 27,2 % - у пациентов в возрасте 74 и более лет. Основная причина

невыполнения отсроченного этапа реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов после ИМ – необоснованный отказ пациента от вмешательства.

6. Частота встречаемости полиморфных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* гена метаболизма клопидогреля *CYP2C19* у пациентов с ИМпСТ не превышает 12,6%. Наличие полиморфных вариантов гена *CYP2C19*2* и *CYP2C19 *3* у пациентов с ИМпСТ не влияет на эффективность и безопасность первичного чрескожного коронарного вмешательства и не связано с повышенным риском ишемических осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Временные задержки от начала заболевания до госпитализации в стационар у пожилых пациентов с ИМпСТ, ограничивающие возможность эффективного применения первичного ЧКВ, являются основанием для внедрения организационных мер по их сокращению на догоспитальном этапе, включая проведение обучающих программ для пациентов и повышение общей медицинской грамотности населения.

2. Учитывая тот факт, что пациенты с ИМпСТ пожилого возраста чаще имеют многососудистое поражение коронарного русла и большую клиническую тяжесть, а также склонны к немотивированному отказу от проведения второго этапа реваскуляризации миокарда, эту категорию пациентов нужно расценивать как группу высокого риска и установить для нее целевые сроки выполнения отсроченного вмешательства – не более 2 недель.

3. Необходим контроль преемственности стационарного и амбулаторного звеньев в выполнении этапной реваскуляризации миокарда, обеспечении и поддержании приверженности к выполнению назначенной операции (посредством активного оповещения амбулаторно-поликлинической службы о пациенте после ИМпСТ и дате назначенной операции).

4. Для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с ИМпСТ целесообразно использовать шкалу ACTION, поскольку она более информативна для прогнозирования развития кровотечений у этой группы больных.

5. Для снижения риска развития кровотечений у пожилых пациентов с ИМпСТ оправдан трансрадиальный доступ, поскольку его использование уменьшает риск развития кровотечений.

6. У пациентов с ИМпСТ в рутинной клинической практике не требуется проведения генетического тестирования с целью выявления полиморфных вариантов *2 и *3 гена *CYP2C19*.

ПЕРЕЧЕНЬ ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. Сумин, А. Н. Проблемы «листа ожидания»: причины отказов пациентов от планового коронарного шунтирования / Сумин А. Н., Осокина А. В., Кочергина А. М. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5 (97). – С. 63-69.

2. Кочергина, А. М. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Проблемы и пути решения / Кочергина А. М. // Атеросклероз. – 2013. – Т. 9. – № 3-4. – С. 65-72.

3. Кочергина, А. М. Госпитальные результаты и осложнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с элевацией ST у пациентов различного возраста / Кочергина А. М., Кашталап В. В., Кочергин Н. А., Ганюков В. И., Барбараш О. Л. // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 1 (38). – С. 100-110.

4. Кочергина, А. М. Проблема кровотечений при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пожилых пациентов с острым коронарным синдромом / Кочергина А. М., Кочергин Н. А. // Клиническая медицина. – 2015. Т. 93. – № 4. – С. 5-11.

5. Кочергина, А. М. Этапная реваскуляризация миокарда у пациентов с инфарктом миокарда различного возраста / Кочергина А. М., Кашталап В. В., Тарасов Р. С., Барбараш О. Л. // Врач. – 2015. – №12. – С.62-65.

Методические рекомендации

Эффективность и безопасность первичных чрескожных коронарных вмешательств у пожилых больных при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / Кочергина А.М., Кашталап В.В., Кочергин Н.А., Барбараш О.Л. – Кемерово, 2016. – 27 с.

Список сокращений

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

КАГ – коронароангиография

КШ – коронарное шунтирование

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСН – острая сердечная недостаточность

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФВ – фракция выброса левого желудочка

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность