

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА  
„СВЕТА ЕКАТЕРИНА”  
Изпълнителен Директор: Проф. Генчо Начев**

---

**Доц. д-р Николай Григоров Димитров**

**СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ РАНА ИНВАЗИВНА  
СТРАТЕГИЯ И СЕЛЕКТИВНА ИНВАЗИВНА  
СТРАТЕГИЯ ПРИ КРАТКОСРОЧНО И  
ДЪЛГОСРОЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА  
ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН  
СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦИЯ НА ST  
СЕКМЕНТА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за придобиване  
на научната и образователна степен “Доктор на  
науките”**

**София, 2012**

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА  
„СВЕТА ЕКАТЕРИНА”  
Изпълнителен Директор: Проф. Генчо Начев**

---

**Доц. д-р Николай Григоров Димитров**

**СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ РАНА ИНВАЗИВНА  
СТРАТЕГИЯ И СЕЛЕКТИВНА ИНВАЗИВНА  
СТРАТЕГИЯ ПРИ КРАТКОСРОЧНО И  
ДЪЛГОСРОЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА  
ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН  
СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦИЯ НА ST  
СЕКМЕНТА**

**АВТОРЕФЕРАТ  
на дисертационен труд за придобиване  
на научната и образователна степен “Доктор на  
науките”**

**София, 2012**

Дисертацията е написана в обем от 231 страници, с 68 фигури и 40 таблици. Библиографията съдържа 238 източника.

Изследванията, свързани с дисертацията, са извършени в Университетската болница Лозенец, София и МБАЛ, Казанлък.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрен съвет към Медицински университет – София.

*Научна специалност 030147 – кардиология*

Защитата на дисертацията ще се състои на .....2012 г.

В ..... Ч. В .....

Материалите по защитата са на разположение в Секретариата на Академичния съвет на Медицински университет - София - СБАЛББ “Св. София”, ул “Академик Иван Евстатиев Гешов ” 19, София.

## Съдържание

<b>Увод</b> .....	5
<b>Цел и задачи</b> .....	6
<b>Методи</b> .....	7
<b>Резултати и обсъждане</b> .....	17
1. Анализ на цялата изследвана група .....	17
2. Сравнение на пациентите според избора на стратегия .....	25
3. Подгрупов анализ .....	38
<b>Изводи</b> .....	106

## Съкращения и акроними

<b>ИБС</b>	- исхемична болест на сърцето
<b>МИ</b>	- миокарден инфаркт
<b>СН</b>	- сърдечна недостатъчност
<b>ОКС</b>	- остър коронарен синдром
<b>СКАГ</b>	- селективна коорнарна артериография
<b>PCI</b>	- перкутанна коорнарна интервенция
<b>ЕКГ</b>	- електрокардиограма
<b>ОМИ</b>	- остър миокарден инфаркт
<b>НАП</b>	- нестабилна ангина пектори
<b>NSTEMI</b>	- остър инфаркт на миокарда без ST елевация
<b>STEMI</b>	- остър инфаркт на миокарда с ST елевация
<b>ЗД</b>	- захарен диабет
<b>ХБН</b>	- хронична бъбречна недостатъчност
<b>MACE</b>	- major adverse cardiac events; неблагоприятни сърдечно-съдови събития
<b>ХАНК</b>	- хронична артериална недостатъчност на крайниците
<b>АКБ</b>	-аорто-коронарен байпас
<b>LM</b>	- left main; ствол на лява коронарна артерия
<b>LAD</b>	- лява предна десцендентна коронарна артерия
<b>LCx</b>	- лява циркуферентна артерия
<b>RCA</b>	- дясна коронарна артерия
<b>Tn</b>	- тропонин
<b>СРК</b>	- креатинин фосфо-киназа
<b>Clcr</b>	- клирънс на креатинина
<b>GFR</b>	- гломерулна филтрация
<b>ЕхоКГ</b>	- ехокардиография
<b>АХ</b>	- артериална хипертония
<b>ФИ</b>	- фракция на изтласкване
<b>АСЕ</b>	- ангиотензин-конвертиращ ензим
<b>АРБ</b>	- ангиотензин рецепторен блокер
<b>ЛК</b>	- лява камера
<b>LDL</b>	- липопротеини с ниска плътност
<b>VLDL</b>	- липопротеини с много ниска плътност
<b>HDL</b>	- липопротеини с висока плътност
<b>ТГ</b>	- триглицериди
<b>НФХ</b>	- нефракциониран хепарин
<b>НМХ</b>	- ниско-молекулярен хепарин
<b>DES</b>	- drug-eluting stent; медикамент-излъчващ стент
<b>MDRD</b>	- Modification in Diet in Renal Disease
<b>СО</b>	- стандартно отклонение
<b>ДИ</b>	- доверителен интервал



## I. Увод

Сърдечно-съдовите заболявания понастоящем са основната причина за заболяемост и смъртност и съобразно анализи се очаква това да остане така в бързо развиващите се страни към 2020 година. От групата на тези заболявания коронарната болест и манифестацията ѝ под различни клинични форми са преобладаващи и се свързват с висока степен на заболяемост и смъртност. Клиничното представяне на исхемичната сърдечна болест (ИБС) включва тиха стенокардия, стабилна стенокардия, нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт (МИ), сърдечна недостатъчност (СН), внезапна сърдечна смърт. Пациентите с гръдна болка заемат голям дял от спешните хоспитализации в Европа. Независимо от новите възможности за диагностика и лечение, честотата на смърт, МИ и повторна хоспитализация при пациентите с остър коронарен синдром (ОКС) остава висока.

Литературата разполага с различни дефиниции на поставения проблем и в съответствие на това практическите ръководства за стратегия на ранно лечение на ОКС търпят постоянни промени и допълнения. Последните се основават и на провежданите големи рандомизирани проучвания, даващи непрекъснато нови аспекти в по-точната и пълна, по-бърза диагностика на състоянието и съответно водещи до специфични стратегии за лечение, зависещи от точната оценка на риска при клиничния (хемодинамичен) дебют на ОКС.

Оптималната терапевтична стратегия при пациентите с остър коронарен синдром (ОКС) без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия и остър инфаркт на миокарда без ST елевация non-ST elevation myocardial infarction – НАП / NSTEMI) е обект на дългогодишен дебат. Голям брой рандомизирани клинични проучвания и мета-анализи са изследвали и доказали потенциалните ползи от инвазивната спрямо консервативната стратегия по отношение редуцията на смъртността или миокардния инфаркт (МИ).

И докато инвазивната стратегия е възприета и се препоръчва като най-добрата терапевтична опция при високо-рисковите пациенти, то оптималният момент във времето за провеждане на коронарна артериография (СКАГ) и перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention - PCI) остава неуточнен. Ранната реваскуларизация на нестабилна плака би предотвратила последващи исхемични инциденти, докато от друга страна интензивната подготвителна терапия с антитромботични медикаменти има потенциала да намали тромботичния товар, да „успокои“ нестабилната плака и така да осигури по-безопасна перкутанна реваскуларизация с по-малко перипроцедурни исхемични усложнения.

Настоящата разработка има за цел да се опита да оцени предимствата и недостатъците на двете основни стратегии при пациентите с остър коронарен синдром – ранна инвазивна и селективна инвазивна стратегия.

## II. Цел и задачи

**Цел:** Да се сравни ранната инвазивна стратегия спрямо селективната инвазивна стратегия при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента.

### **Задачи:**

1. Определяне на изходните характеристики в изследваната популация с НАП / NSTEMI и оценка на риска от исхемични усложнения и от кървене;
2. Сравнителна оценка на ефективността на ранната инвазивна стратегия спрямо тази на селективната инвазивна стратегия по отношение намаление честотата (и времето до настъпване) на неблагоприятните сърдечно-съдови събития – ранно проследяване (1 месец) в цялата изследвана група;
3. Сравнение на ранния спрямо селективния инвазивен подход по отношение намаление честотата и времето до настъпване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE – major adverse cardiac events) – дългосрочно проследяване в цялата изследвана група;
4. Сравнение на двете оценявани стратегии по отделно в подгрупите пациенти с и без захарен диабет – ранно и дългосрочно проследяване в двете подгрупи;
5. Определяне влиянието на бъбречната недостатъчност по отношение ефективността на ранната и селективната инвазивна стратегия – сравнение на честотата и времето до настъпване на MACE в подгрупите с и без ХБН при ранно и дългосрочно проследяване;
6. Сравнение на ранния спрямо селективния инвазивен подход в подгрупите с нисък и висок риск от исхемични усложнения – ранно и дългосрочно проследяване;

## III. Методи

### 1. Материал на проучването

В проучването са включени 178 пациенти на възраст средно 62.5 ( $\pm$  11.7) години. Включването на пациентите е проспективно. Популацията, обект на проучване, обединява пациенти от два центъра по инвазивна кардиология: 119 пациенти от Университетска Болница Лозенец, София, за периода 02.2007 – 12.2009г и 59 пациенти от МБАЛ, Казанлък, за периода 04.2010 – 01.2011г. Доброволното участие на всички изследвани лица е удостоверено с *писмено информирано съгласие*.

Критерии за включване е наличието на гръдна болка с характер на нестабилна стенокардия (гръдна болка в покой, новопоявила се гръдна болка или с наличие на акцелерация) при последен болков епизод в рамките на 24 часа преди хоспитализацията. Диагноза NSTEMI беше приета в случаите с наличие на 2 от изброените критерии: 1) симптоми на миокардна исхемия; 2) промени в ST сегмента на ЕКГ (хоризонтална или десцендентна ST депресия поне 0.1 mV); 3) повишение на стойността на тропонин I над горната граница на нормата (0.022 ng/ml).

Спазени са следните *критерии за изключване*:

1. други форми на ИБС, различни от НАП и NSTEMI – стабилна стенокардия, тиха исхемия, исхемична кардиомиопатия, вариантна ангина на Prinzmetal, остър инфаркт на миокарда с елевация на ST сегмента;

2. пациенти с НАП или NSTEMI с наличие на индикации за спешна СКАГ на базата на живото-заstrашаващи аритмии – продължителна камерна тахикардия, камерно трептене и мъждене и / или клинични прояви на застойна СН или хемодинамично нестабилност (кардиогенен шок);

3. нежелание или невъзможност за подписване на информирано съгласие за СКАГ и PCI, както и нежелание за дългосрочно проследяване.

### 2. Кардиологично изследване

#### 2.1. Анамнеза и статус

От анамнезата на пациента се изяснява наличието на стенокардна болка, характер на болката (типична или атипична), давност, локализация, придружаваща симптоматика, провокиращи моменти, продължителност, облекчаващи фактори, последен болков епизод и характеристика на последния болков епизод.

С помощта на предишната документация на пациента се уточнява наличието на МИ, провеждана СКАГ и PCI и резултат от тях, както и наличието на мозъчен инсулт или известна мозъчно-съдова болест, периферна артериална болест и предшестващи прояви на СН. Отразяват се също така и придружаващите заболявания.

Уточнява се наличието на рискови фактори: 1. АХ, новооткрита ( $AN \geq 140/90$  mmHg) или предшестващ прием на антихипертензивни медикаменти; 2. ЗД, новооткрит или предшестващ прием на глюкозо-понижаващи медикаменти; 3. Дислипидемия, новооткрита (общ холестерол  $\geq 4.5$  mmol/l, LDL  $\geq 2.5$  mmol/l, триглицериди  $\geq 1.7$  mmol/l, HDL  $\leq 1.2$  mmol/l при жените и  $\leq 1$  mmol/l при мъжете) или прием на антилипемична терапия; 4. Тютюнопушене – давност; количество цигари дневно; преустановяване на тютюнопушенето; 5. Наднормено тегло – определя се ИТМ; при ИТМ  $\geq 25$  пациентът е с наднормено тегло; при ИТМ  $\geq 30$  пациентът е със затлъстяване; 6. Фамилна обремененост за ранна ИБС – наличие на роднини по първа линия с доказана ИБС преди навършване на 55 г при мъжете и 65 г при жените.

По време на анамнестичното и физикално изследване на пациента се проверява за наличие на изключващи критерии.

## **2.2. Лабораторни изследвания**

При всички пациенти изходно се изследват пълна кръвна картина, ензими за миокардна некроза (СРК, МВ фракция на СРК и тропонин I), мастен профил, кръвна глюкоза, остатъчни азотни тела (урея и креатинин), електролити. Повечето от лабораторните изследвания (ензимите за миокардна некроза задължително) се проследяват в динамика.

Повишение на ензимите за миокардна некроза се приема при следните стойности: СРК  $\geq 195$  U/l, МВ  $\geq 24$  U/l, тропонин I  $\geq 0.022$  ng/ml за пациентите, изследвани в Университетска Болница Лозенец, София и СРК  $\geq 195$  U/l, МВ  $\geq 25$  U/l, тропонин I  $\geq 0.2$  ng/ml за тези, изследвани в МБАЛ, Казанлък.

Наличие на ХБН се приема при гломерулна филтрация, определена според стойността на клирънса на креатинина  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Изчислението на креатининовия клирънс е проведено с помощта на MDRD формулата (Modification in Diet in Renal Disease), която освен серумните стойности на креатинина отчита и възрастта, пола и расата. Изчислението може лесно да бъде проведено online на адрес <http://mdrd.com/>.

Горната граница на стойностите на креатинина е 104  $\mu$ mol/l за болните, изследвани в Университетска Болница Лозенец, София и 134  $\mu$ mol/l за тези, изследвани в МБАЛ, Казанлък.

Лабораторните изследвания са извършени съответно в Централна клинична лаборатория на Университетска Болница Лозенец, София и МБАЛ, Казанлък.

## **2.3. Електрокардиограма (ЕКГ)**

Изходно и многократно при проследяване се записва ЕКГ на пациента на електрокардиографски апарати GE MEDICAL MAC 1200 и Shillag SE-3. Използва се стандартна ЕКГ в 12 отвеждания със скорост на хартията 25 mm/s и усилване 10 mm/mV. При необходимост допълнително са записвани десни гръдни и латерални отвеждания.

## **2.4. Ехокардиография (ЕхоКГ)**

В деня на хоспитализация се провежда ЕхоКГ изследване с помощта на апарати ACUSON, Sequoia, Siemens, Bulgaria и Hewlett-Packard Sonos 5500, S&T, Bulgaria, съответно за Университетска Болница Лозенец, София и МБАЛ, Казанлък. Изследването се извършва в ляво странично положение. Използват се стандартните позиции: парастернална позиция дълга и къса ос, апикална позиция в четирикухинен, двукухинен и петкухинен срез. Прилагат се двуразмерно изобразяване (2D), M mode, цветен Доплер (Color Doppler), пулсов Доплер (Pulse Wave Doppler), непрекъснат Доплер (Continuous Wave Doppler), тъканен Доплер (Tissue Doppler). Фракцията на изтласкване (ФИ) се измерва по метода на Симпсон. Сегментната кинетика се оценява на всеки един от описаните срезове. Използват се стандартни означения за степенни нарушения в кинетиката – нормокинезия, хипокинезия, акинезия и дискинезия при 16-сегментен модел.

## 2.5. Работна ЕКГ проба

При част от пациентите е проведена работна ЕКГ проба (виж по-долу). Последната се извършва на апарат HP Case 8000. Протоколът на натоварване се избира от лекаря, провеждащ изследването, според възрастта, характера на оплакванията и предварително преценения физически капацитет на пациента. Тестът се прекратява при достигане на 85% от предвидената според възрастта максимална сърдечна честота, както и по други абсолютни и относителни индикации.

За положителна работна проба се приема наличието на  $\geq 1$  mm хоризонтална или десцендентна ST депресия или елевация с продължителност поне 60 до 80 ms след края на QRS комплекса или поява на типична гръдна болка, водеща до преустановяване на натоварването.

## 3. Медикаментозна терапия

Медикаментозната терапия при пациентите е в съответствие с правилата за поведение при НАП / NSTEMI към периода на провеждане на изследването и включва:

1. антиагреганти – при приемането Aspirin 250-325 mg, след което ентросолвентен Aspirin 100 mg при 95% от болните; clopidogrel в натоварваща доза 300 mg и поддържаща доза 75 mg – в 77% от случаите; в известен малък процент от пациентите (9%) са прилагани инхибитори на GP IIb/IIIa рецепторите;

2. антикоагуланти – използван е ниско-молекулярен хепарин в 96% от случаите; при всички пациенти, при които е проведено инвазивно изследване (81%) допълнително е прилаган нефракциониран хепарин;

3. антиангинозна терапия – бета-блокери приемат 87% от болните, калциеви антагонисти – 24%; нитрати са прилагани при наличие на рецидив на гръдна болка след хоспитализация – в 44% от случаите;

4. антилипемични медикаменти – основният използван медикаментозен клас тук са статините – при 87% от пациентите; фибрати са прилагани едва в 5% от случаите;

5. други медикаменти с доказани ползи при определени подгрупи пациенти с ИБС – ACE инхибитори са включени при 82% от болните; ангиотензин-рецепторни блокери – в 8% от случаите.

## 4. Оценка на риска

Използвани са две скали за оценка на риска – GRACE score и TIMI Risk Score.

В GRACE score влизат осем клинични показателя, които се определят при хоспитализация на пациента: възраст, сърдечна честота, систолно АН, класификация на проявите на СН по Killip, стойности на серумния креатинин, промени в ST сегмента на ЕКГ, повишение на ензимите за миокардна некроза и наличие на сърдечен арест.

Съществува online модел на GRACE score ([http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk/acs\\_risk\\_content.html](http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html)), който лесно определя вътреболничния и шест-месечния риск от смърт или смърт и МИ.

За определяне на конкретната стойност на GRACE score са използвани конкретните формули, зададени в регистъра ([http://www.outcomes-umassmed.org/grace/files/GRACE\\_RiskModel\\_Coefficients.pdf](http://www.outcomes-umassmed.org/grace/files/GRACE_RiskModel_Coefficients.pdf)). Пациенти с GRACE точков сбор  $\geq 140$  са определени като високо-рискови.

TIMI Risk Score използва седем клинични показателя, всеки от които носи по една точка: възраст  $\geq 65$  години, наличие на три или повече рискови фактори за ИБС, известна ИБС (стеноза на коронарен съд  $\geq 50\%$ ), употреба на Aspirin в последните седем дни, висок клас стенокардия (поне два епизоди на гръдна болка в рамките на последните 24 часа), девиация в ST сегмента  $\geq 0.5$  mm и позитивиране на маркери за миокардна некроза. На базата на тези показатели пациентите получават оценка от 1 до 6, като по-високите стойности съответстват на по-голяма 14-дневна вероятност от възникване на комбинираната крайна точка от: обща смъртност, МИ и рецидив на стенокардия, налагащ спешна реваскуларизация.

За определяне на TIMI Risk Score също съществува online модел (<http://www.mdcalc.com/timi-risk-score-for-uanstemi>), въпреки че в този случай изчислението става много лесно и до леглото на пациента.

Рискът от кървене е оценяван на базата на CRUSADE скалата за оценка на риска (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines). В изчислението се включват фактори като изходен хематокрит, клирънс на креатинина, сърдечна честота и артериално налягане при приемането, пол, белези на застойна СН, известно съдово заобляване, наличие на ЗД. На всяка конкретна стойност съответства определена точкова оценка. Изчислението е лесно с използване на online модел на [www.crusadebleedingscore.org](http://www.crusadebleedingscore.org). Алгоритъмът определя конкретна стойност на модела, дава очакваната честота (в процент) на вътреболнично голямо кървене и съответно оценка на риска от кървене като нисък, умерен или висок.

Кървенето при изследваните пациенти е класифицирано като леко, умерено или голямо (живото-застрашаващо), според GUSTO критериите за кървене. Голямо или живото-застрашаващо кървене включва или интракраниален кръвоизлив, или кървене, което предизвиква хемодинамично нарушения, налагащи интервенция. Умерено е кървенето, което налага хемотрансфузия, но не води до хемодинамични нарушения. И леко е това кървене, което не отговаря на критериите за умерен или голям кръвоизлив.

## 5. Избор на стратегия

Пациентите, включени в настоящото изследване и хоспитализирани в Болница Лозенец са разпределени на ранна или на селективна инвазивна стратегия на случаен принцип. Ранна инвазивна стратегия е възприета при 76 пациенти, а селективно инвазивна – при 43.

При всички участници в проучването, преминали през Кардиологична клиника на МБАЛ Казанлък, е възприета селективна инвазивна стратегия.

Ранната инвазивна стратегия включва провеждане на инвазивно изследване и при необходимост – интервенция в рамките на първите 24 часа от хоспитализацията на пациента. Средният период до провеждане на СКАГ в тази група е  $9 \pm 6$  часа.

При пациентите, оставени на селективна инвазивна стратегия, се прави първоначален опит за медикаментозна стабилизация. При наличие на рецидив на гръдна болка въпреки оптималната медикаментозна терапия се преминава към инвазивно изследване и евентуално PCI – такава е стратегията при една трета от участниците в групата със селективна инвазивна стратегия (34 болни или 33.3%). При останалите пациенти (с изключение на двама от тях) е проведен стрес ЕКГ тест (виж по-горе). Данните за индуцируема миокардна исхемия по време на стрес ЕКГ тест са предпоставка за насочване на болния към СКАГ и евентуално PCI, каквото е поведението при 32 от пациентите или 31.4% от групата с избор на селективна инвазивна стратегия. При отрицателен тест с натоварване селективната инвазивна стратегия преминава към консервативна.

## **6. Инвазивно изследване и интервенция**

### **6.1. Преддилатационна подготовка**

При много голяма част от пациентите, преди и по време на процедурата е прилаган венозен нитропрепарат perlinganit. При част от тях, с неовладяна стенокардна симптоматика, прилаган morphin 2-4 мг. i.v., както и болуси fentanyl в доза 0.05 мг i.v.

В ангиографската зала има на разположение кардиостимулатор за временна електрокардиотимулация, автоматичен дефибрилатор и оборудване за провеждане на кардиопулмонална ресусцитация. На разположение са апарат за интрааортна балонна контрапулсация, както и апарат за механична вентилация.

### **6.2. Селективна коронарография**

В Университетска болница „Лозенец“ и в МБАЛ Казанлък коронарната ангиография и интервенция са осъществени с помощта на ангиографи модели съответно Innova 2100 и Innova 2000 на фирма General Electric.

За обозначаване на коронарните съдове е използвана класификацията на анатомичните сегменти на коронарните съдове, възприетата от проучването BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Coronary Artery Segments and Corresponding Map Location).

Диаметърът на коронарния съд и степента на стенозата се измерва чрез функциите за количествена оценка на коронарните съдове, които са интегрирани в софтуера, стандартен за работната станция на GE Innova 2100. Проведен е т.нар QCA - Quantitative Coronary Analysis – количествен анализ на коронарните съдове. Чрез него, след калибриране спрямо размера на използвания катетър, е възможно точно определяне на размери – дължина, ширина на съда и т.н. Размерите на съда, както и размерите на необходимите балони и стентове, са определени и чрез визуална оценка на дължината на стенозата и калибъра на засегнатия съд.

За визуализиране на коронарните съдове е използван рентгенопозитивен контраст Ultravist 370.

### **6.3. Техники на ангиопластика**

В началото на диагностичната процедура пациентите получават 2500 Е НФХ венозно, като след вземане на решение за интервенция допълнително се добавя НФХ, до обща доза 100 U/kg. При включване на GP IIb/IIIa инхибитор по време на интервенцията, дозата на приложения НФХ е 75 U/kg.

Артериалният достъп в повечето случаи е през дясната обща феморална артерия. Ако този достъп е невъзможен, то достъп се осъществява през лява обща феморална артерия или дясна радиална артерия. Работи се по метода на Seldinger.

1. Диагностичната катетеризация се осъществява с помощта на диагностични катетри, най-често Judkins Left (JL) и Judkins Right (JR) с подходящ размер. Използвани са както стандартни проекции за визуализиране на всички сегменти на коронарните съдове, така и допълнителни проекции, даващи максимално точна информация за конкретната лезия.

2. След определяне на виновната лезия се поставя водещ катетър, който осигурява максимална опора за пласиране на използваните дилатационни балони и стентове. Обичайно използваните водещи катетри са: Judkins Left (JL), EBU (Extra Back Up), Amplatz Left (AL) за лява коронарна артерия (LAD и LCX) или Amplatz Right (AR), Amplatz Left (AL) и Judkins Right (JR) - съответно за дясна коронарна артерия. Изборът на подходящ водещ катетър е от огромно значение за успеха на коронарната интервенция, тъй като липсата на достатъчна опора – особено при по-дистални, богати на калций лезии или пък такива на силно тортуозен съд – води до по-продължителна, по-рискована и в крайна сметка не толкова успешна интервенция.

3. Избира се проекцията, която дава оптимална информация за лезията и която ще бъде основно използвана по време на интервенцията.

4. С помощта на коронарен водач се преминава в коронарния съд, максимално дистално спрямо виновната лезия. В повечето случаи са използвани следните коронарни водачи: Hi-Torque Balance Middleweight (BMW) 0.014" на Abbot Vascular, както и Zinger Light и Medium 0.014" на Medtronic Vascular. Изборът на подходящ водач също е от много голямо значение, тъй като неподходящият водач може да дисекира или да перфорира съда, или да не осигури достатъчна опора за преминаване на коронарните балони или стентове.

5. След осигуряване на път до лезията, най-често се използват интракоронарни балони за предилатация и подготовка за последващо имплантиране на коронарен стент. Използвани са главно следните балон катетри за коронарна ангиопластика: балон Ryuji Rx balloon catheter на Terumo Europe, балон Sprinter Legend RX на Medtronic, балон Quantum Maverick на Boston Scientific, както и балон от неразтеглив материал NC Sprinter RX на Medtronic. Използваните балони са с диаметър между 1.25 mm и 4 mm и дължина най-често 10-24 mm. Те се пласират и позиционират на мястото на лезията, с помощта на заснемане след селективно инжектиране на контрастната материя. След като бъдат раздути при определено налягане, те разширяват засегнатия коронарен участък и го подготвят за поставяне на коронарния стент. В много от случаите е възможно и се осъществява директно поставяне на коронарен стент, без предварителна подготовка с балон.

6. След определяне на диаметъра на съда и дължината на засегнатия участък, се избира подходящият вид стент, с необходимата дължина и диаметър. Стентовете, които са използвани, са следните:

- т.нар. "Bare Metal Stents" - коронарни стентове от неръждаема стомана или от хром-кобалтова сплав: модели Bx Sonic и Presillion на фирма Cordis Corporation, стент Driver на Medtronic Vascular, стент Tsunami на Terumo Europe, стентове MULTI-LINK VISION и MULTI-LINK ZETA на Abbot Vascular,
- медикамент-излъчващи стентове ("Drug eluting stents" - DES) - стент Cypher на фирма Cordis Corporation.

7. За оптимален резултат на имплантирането на стент се отчита максимално “отваряне” на стенозата (изглаждане на талията на стента), което изисква използване на оптимално налягане при разпъване на стента. Използване на по-ниско налягане разширение на стента води до неприлепване на стента към стените на съда, което е предпоставка за бъдещи усложнения с инстент тромбоза или рестеноза. Използването на по-високо от необходимото налягане пък крие риск от руптура на съда, което е потенциално животно-застрашаващо усложнение на процедурата.

8. В много от случаите, след контролно впръскване на контраст след стентирание, се отчита неоптимален резултат с недоразпъване на стента. В подобни случаи се осъществява повторна балонна постдилатация с подходящ балон, разпънат до подходящо налягане, за постигане на оптимално разпъване. За добър ангиографски резултат се счита наличие на до 30% остатъчна стеноза след поставяне на стент.

За крайна оценка на постигнатия резултат се правят няколко сцени в различни проекции. Много важно е да се изключи наличие на остатъчна дисекция или тромб в коронарния съд, която може да доведе до нов коронарен инцидент. Ако резултатът от дилатацията е приемлив, няма дисекция, няма тромб и пациентът е без оплаквания, то той се превежда в интензивно отделение за по-нататъшно активно наблюдение.

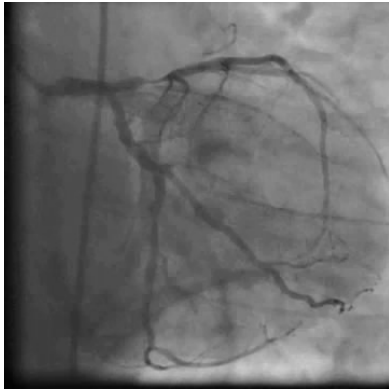
#### **6.4. Специални техники**

В някои от случаите е осъществявана аспирация на тромб в засегнатия съд, с помощта на специален аспирационен катетър Thrombuster II на фирма Kaneka Medical, с диаметър на катетъра 6 Fr или 7 Fr. С помощта на създаден вакуум се аспирира внимателно интракоронарният тромб и се подготвя съда за последващо стентирание.

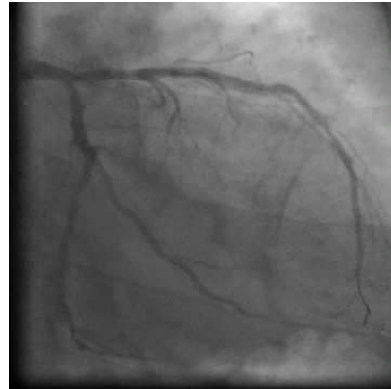
В много от случаите – при които се установява наличие на голям интракоронарен тромб, при голям засегнат съд, особено при пациенти с ЗД, по време на процедурата се използва интравенозна инфузия с GP IIb/IIIa инхибитор tirofiban (Aggrastat) 0.4 mg/kg/min за 30 min , последвано от продължителна инфузия 0.10 mg/kg/min за 24-48 часа.

В случаите, когато е налице стеноза, разположена на мястото на излизане на голям страничен клон и / или обхваща и неговия остиум, се използват по-специални техники за коронарна интервенция. В подобни случаи се поставят коронарни водачи и в двата съда – главния и страничния, което позволява осъществяване на балонна дилатация и / или стентирание във всеки един от тях. Използвани са техники за стентирание само с един стент в главния съд – т. нар. „single stent techniques” , както и техники за стентирание и на двата съда с два стента – „double stent techniques”. И в двата случая, за оптимизиране на крайния резултат, са използвани т.нар “kissing balloon” техники – с едновременно раздуване на балони и в главния съд, и в страничния клон, за оптимално разпъване на поставените преди това стентове и за максималното отваряне на отворите на стента към страничния клон.

## 6.5. Примери (фигури 1-4)



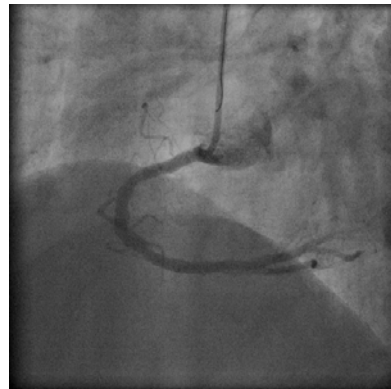
*Диагностична ангиография: вижда се значима лезия на проксималната част на ЛАД (лява предна десцендентна артерия)*  
Фигура 1 Пациентка на 48 г, с НАП



*Резултат след имплантиране на стент в LAD. Отличен непосредствен ангиографски резултат.*



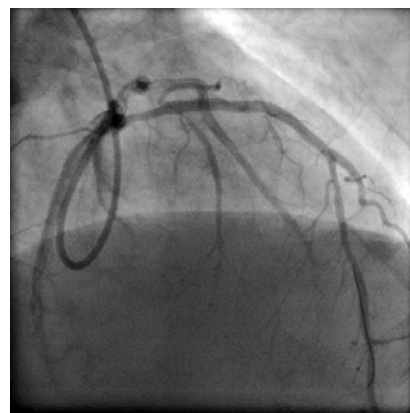
*Диагностична ангиография: визуализира се значима лезия на остиума на дясна коронарна артерия (ДКА)*  
Фигура 2 Пациентка на 65 г, с НАП



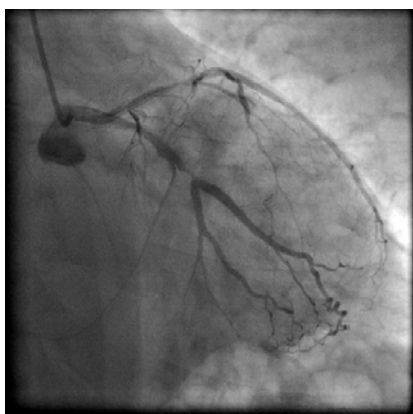
*Резултат след имплантиране на стент в остиума на ДКА.*



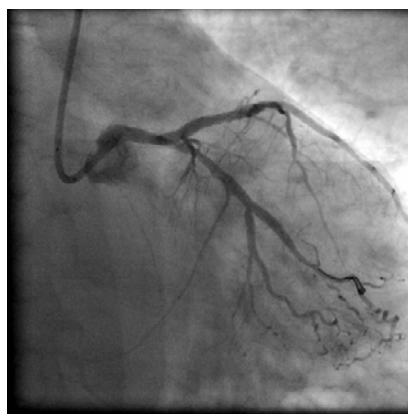
*Диагностична ангиография: визуализира се субтотална оклузия на ЛАД в среден сегмент*  
Фигура 3 Пациентка на 65 г, с НАП



*Резултат след имплантиране на стент в остиума на ДКА.*



*Диагностична ангиография: визуализира се субтотална оклузия на циркумфлексната артерия в проксимален сегмент*  
Фигура 4 Пациент на 64 г, с НАП



*Резултат след имплантиране на стент в циркумфлексната артерия.*

## **7. Групи от изследвани лица**

### **7.1. Основни групи**

Двете основни групи от изследвани лица, дефинирани според избора на стратегия, представляват пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия (76 пациенти или 42.7% от изследваната група), и тези, при които е избрана селективна инвазивна стратегия (102 пациенти или 57.3% от цялата популация).

Освен това основно разделение, бяха използвани и други критерии с цел провеждане на поредица от поданализи. Пациентите бяха разделени според наличието или липсата на ЗД (съответно 52 участници – 29.2% от групата и 126 болни – 70.8%), наличие или липса на бъбречна недостатъчност, дефинирана при гломерулна филтрация, изчислена по MDRD формулата  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (съответно 35 (19.7%) и 143 (80.3%) пациенти) и наличието или липсата на висок коронарен риск, дефиниран като точков сбор по GRACE  $\geq 140$  (съответно 28 (15.7%) и 150 (84.3%) болни).

Във всяка една от тези шест подгрупи пациентите бяха допълнително разделени според избора на стратегия с оглед провеждане на по-нататъшен анализ, а именно оценка на ефекта от избора на стратегия.

По този начин ефектът от ранната инвазивна стратегия спрямо този от селективната инвазивна стратегия е оценен в общо 7 клинични ситуации – в цялата изследвана група и във всяка една от шесте подгрупи.

### **7.2. Основни показатели**

Количествените показатели, по които оценяваме изследваната група са възраст, индекс на телесна маса, серумни нива на СРК, МВ фракция на СРК, тропонин I и креатинин, точков сбор по GRACE score и TIMI Risk Score и период на проследяване.

Използвани са следните качествени показатели: пол, наличие на АХ, ЗД, дислипидемия, тютюнопушене, фамилна обремененост за ранна атеросклероза, преживявн МИ, проведена РСІ, анамнеза за СН, известна МСБ, стенокардия в рамките на последните 24 часа преди хоспитализация, предшестващ прием на Аспирин, наличие на бъбречна недостатъчност, разпределение според TIMI Risk Score, процентно съотношение в рамките на ОКС – НАП/NSTEMI, прием по време на хоспитализацията на бета-блокери, ACE инхибитори, ангиотензин-рецепторен блокери, калциев антагонисти, Аспирин, клопидогрел, статини, фибрати, приложение на нитрат, ниско-молекулярен хепарин, GP IIb/IIIa рецепторен антагонисти, разпределение според изходната електрокардиографска находка, брой на засегнатите коронарни артерии, таргетен коронарен съд и проведена интервенция, процентно съотношение на пациентите, при които са наблюдавани рецидив на стенокардия, МИ, повторна хоспитализация, СКАГ, коронарна интервенция, прояви на СН, мозъчен инсулт, смъртност, както и процентно съотношение на болните, при които е наблюдавано някое (едно или повече) от изброените неблагоприятни сърдечно-съдови събития.

## **8. Проследяване**

Средният период на проследяване на пациентите е  $22.8 \pm 14$  месеца, като проследяването варира от 5 до 51 месеца. Отчетени са данните относно рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и интервенция, развитие на МИ, прояви на сърдечна недостатъчност, обща смъртност и съвкупност от честота на срещане на споменатите неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE – major adverse cardiac events).

Честотата на изброените нежелани инциденти е отчетена за отделни периоди от време (ранно и късно проследяване): в рамките на първия месец след дехоспитализацията и до края на периода на проследяване.

Използваните методи на проследяване бяха телефонни анкети и при наличие – епикризи от болнични заведения и смъртни актове.

## **9. Статистически анализ**

### **9.1. Описателни методи и методи за оценка**

*9.1.1. Описателна статистика на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение (СО) и 95% доверителен интервал (ДИ) на средната*

*9.1.2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти)*

*9.1.3. Графични изображения, подходящи за количествени променливи или за качествени променливи*

### **9.2. Методи за проверка на хипотези**

#### *9.2.1. Параметрични*

*9.2.1.1. T-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) и T-тест за две зависими извадки (Paired Samples T-test) – проверка за равенство на две средни;*

### 9.2.2. Непараметрични методи

9.2.2.1. Методи на Колмогоров-Смирнов (*Kolmogorov-Smirnov*) и Шапиро-Уилк (*Shapiro-Wilk*) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;

9.2.2.2. Метод на Ман-Уитни (*Mann-Witney*) – сравняване на средни стойности в две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално;

9.2.2.3. Метод хи-квадрат (*Chi-square test*) или точен тест на Фишер (*Fisher's exact test*) – търсене на връзка между две качествени променливи.

## 9.3. Анализ на преживяемостта

9.3.1. *Kaplan-Mayer* (Каплан-Майер) криви на преживяемостта за оценка на времето до настъпване на определено събитие;

7.3.2. *Cox* (Кокс) регресионен анализ – оценка на времето до настъпване на определено събитие при отчитане влиянието на различни променливи.

Използваното от нас критично ниво на значимост е  $\alpha = 0.05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка  $\alpha$ . За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS (Statistical Package for Social Science)– SPSS for Windows 13.0.

## IV. Резултати и обсъждане

### 1. Анализ на цялата изследвана група

#### 1.1. Изходни характеристики на изследваната група

Пациентите с НАП / NSTEMI не са еднородна група, но въпреки това могат да се очертаят някои тенденции, като увеличаване на средната възраст сред групата с посочената диагноза, а също така и увеличение на съпътстващите заболявания, особено ЗД и ХБН.

Популацията, обхваната в настоящата разработка, потвърждава посочената тенденция, а именно: както в световен план, така и в България, пациентите, насочени с диагноза ОКС без елевация на ST сегмента, все по-често са в напреднала възраст и с различен брой придружаващи заболявания.

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания в цялата изследвана група са представени в таблица 1. По разпределение на демографските показатели, рисковите фактори за развитие на атеросклероза и предшестващи сърдечно-съдови заболявания пациентите в избраната група не се различават съществено от общата популация пациенти с ОКС.

Клиничната характеристика на пациентите към момента на хоспитализация е представена в таблица 2.

Електрокардиографската находка в цялата изследвана група е представена на фигура 5, а разпределението на пациентите според TIMI Risk Score – на фигура 6.

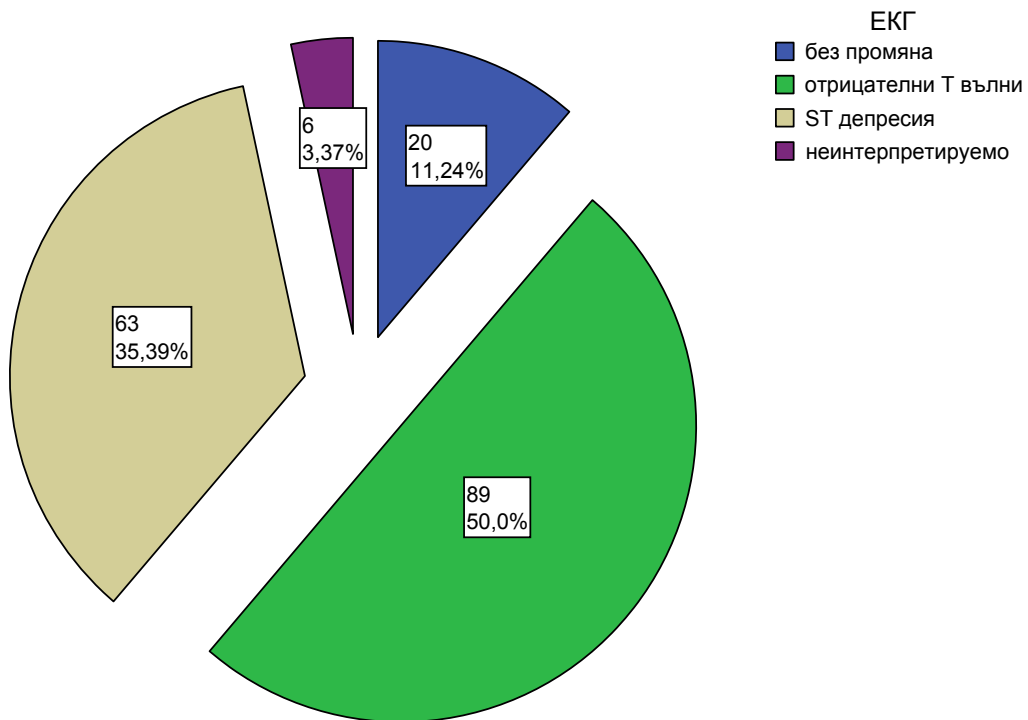
Таблица 1. Обща характеристика на изследваната група

ПОКАЗАТЕЛ	ОБЩА СТОЙНОСТ N = 178
Възраст – средна стойност $\pm$ СО	62.5 ( $\pm$ 11.7)
Жени – брой (%)	53 (29.8%)
АХ – брой (%)	162 (91%)
ЗД – брой (%)	52 (29.2%)
ЗД инсулино-лечение – брой (%)	22 (44%)
Дислипидемия – брой (%)	144 (80.9%)
ИТМ – средна стойност $\pm$ СО	29.3 ( $\pm$ 4)
Пушачи – брой (%)	79 (44.4%)
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	69 (38.8%)
Преживян МИ – брой (%)	77 (43.3%)
Проведена ПКИ – брой (%)	41 (23%)
Анамнеза за СН – брой (%)	17 (9.6%)
Известна МСБ – брой (%)	18 (10.1%)

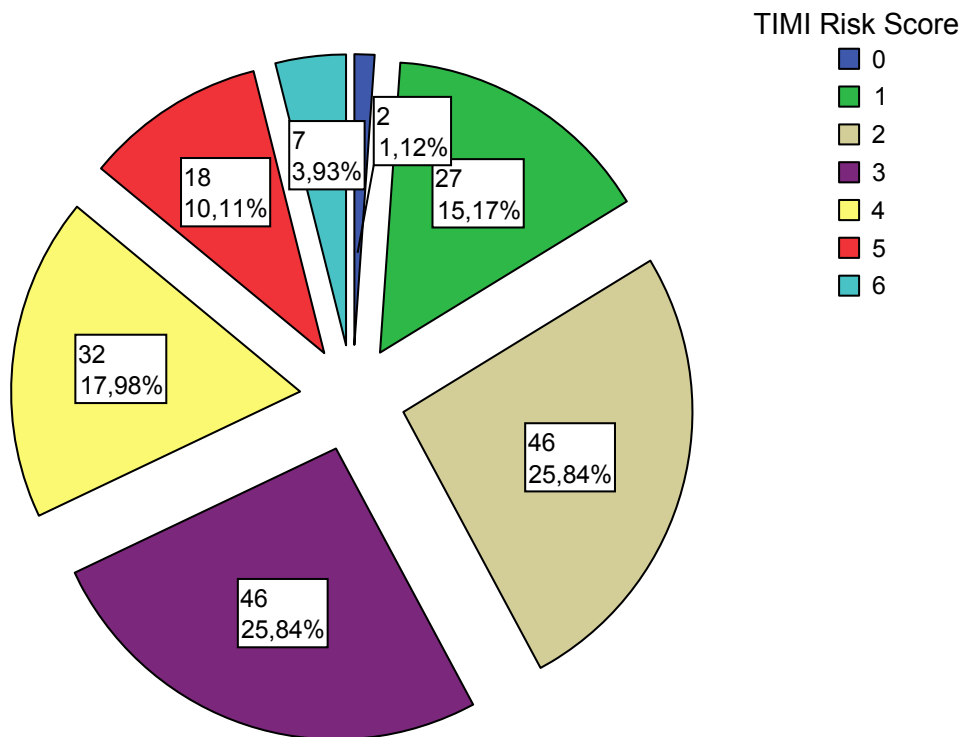
Проведената фармакологична терапия по време на болничния престой за цялата изследвана група е представена в таблица 3. По отношение на използваната терапия, в най-общи линии (и при изключване на двойната антиагрегация – виж по-долу) тя отговаря на съвременните препоръки. Инхибитори на GP IIb/IIIa рецептора са прилагани в сравнително малка част от болните (9%) и то само по време на PCI. Това решение (несъмнено продиктувано донякъде и от финансови съображения) напълно съответства с настоящите препоръки на Европейското кардиологично дружество за поведение при ОКС без ST елевация, където се настоява употребата на GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти да се сведе само до случаите на високо-рискова коронарна интервенция.

Таблица 2. Клинична характеристика на изследваната група

ПОКАЗАТЕЛ	ОБЩА СТОЙНОСТ N = 178
Стенокардия в рамките на 24 часа преди хоспитализация – брой (%)	67 (37.6%)
Предшествващ прием на Аспирин – брой (%)	122 (68.5%)
СРК – медиана (25-ти – 75-ти перцентил)	115.5 (72.8-199)
МВ – медиана (25-ти – 75-ти перцентил)	15 (11-25)
Тгop I – медиана (25-ти – 75-ти перцентил)	0.02 (0.009-0.128)
БН – брой (%)	35 (19.7%)
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ ) – медиана (25-ти – 75-ти перцентил)	89.5 (76.8-101)
GRACE – средна стойност $\pm$ СО	113.7 ( $\pm$ 32.6)
TIMI Risk Score – медиана (25-ти – 75-ти перцентил)	3 (2-4)
Риск от голямо кървене (%) – средна стойност $\pm$ СО	5.4 ( $\pm$ 4.6)
ОКС:	
НАП – брой (%)	102 (57.3%)
NSTEMI – брой (%)	76 (42.7%)



Фигура 5. Електрокардиографска находка в цялата изследвана група



Фигура 6. Разпределение на пациентите според TIMI Risk Score

Таблица 3. Фармакологично лечение

МЕДИКАМЕНТ	ОБЩА СТОЙНОСТ N = 178
Бета-блокер – брой (%)	154 (86.5%)
АСЕ инхибитор – брой (%)	146 (82%)
Ангиотензин-рецепторен блокер – брой (%)	14 (7.9%)
Калциев антагонист – брой (%)	43 (24.2%)
Нитрат – брой (%)	78 (43.8%)
Аспирин – брой (%)	169 (94.9%)
Клопидогрел – брой (%)	137 (77%)
GRПbIIIa – брой (%)	16 (9%)
НМХ – брой (%)	171 (96.1%)
Статин – брой (%)	154 (86.5%)
Фибрат – брой (%)	9 (5.1%)

По отношение употребата на блокери на P2Y12 рецепторите, в анализирания група се наблюдават някои особености, на които трябва да се обърне внимание. От една страна едва 77% от пациентите приемат clopidogrel, което показва, че около една четвърт от болните с НАП / NSTEMI не са получили необходимото и препоръчвано лечение. Като се разгледа по внимателно изследваната група се вижда, че при болните, разпределени на ранна инвазивна стратегия, приложението на clopidogrel доближава 90%, докато при тези с избор на селективна инвазивна стратегия честота на прием е едва 68%.

При по-нататъшен анализ (не е включен в основните резултати) се установява, че предимно пациентите, хоспитализирани в МБАЛ Казанлък, допринасят за ниската честота на прием на тиенопирин в групата с избор на селективна инвазивна стратегия. Всички болни в тази подгрупа (хоспитализирани в МБАЛ Казанлък) по презумция остават на селективна инвазивна стратегия. При тях по време на инициалната хоспитализация в повече от 40% от случаите не е прилаган clopidogrel. Медикаментът е включван преди или по време на повторната (вече планова) хоспитализация, в случаите, когато има такава, преди провеждане на СКАГ и РСІ.

Подобна тенденция, към отложено включване на инхибитори на P2Y12 рецептора при пациенти с ОКС без ST елевация с избор на селективна инвазивна стратегия, е изцяло неправилна и противоречи на идеята за оптимално и ранно потискане на тромбоцитната активност с двойна антиагрегантна терапия. Това несъмнено е един от недостатъците на настоящата разработка, тъй като по-ниската честота на прием на clopidogrel в групата с избрана селективна инвазивна стратегия вероятно повлиява резултатите, повишавайки честотата на MACE в посочената група. На установената зависимост, обаче, трябва да се погледне и от друга страна – не само като недостатък на анализа, а и като фактор, върху който ако се въздейства, би могло да се достигне до значим социален ефект. Проведеното изследване отразява реалната ситуация на лечение и поведение на пациентите с НАП / NSTEMI в България и според получените резултати прогнозата при тези пациенти би могла да бъде повлияна или с по-широко прилагане на ранна инвазивна стратегия, или с по-добро лечение на пациентите, там където не може или не е уместно да се прилага ранна инвазивна стратегия.

Втората особеност, свързана с приложение на инхибитори на P2Y12 рецептора, е свързана с факта, че единственият прилаган такъв инхибитор е clopidogrel. Както стана ясно след публикуването на резултатите от скорошни проучванията, prasugrel и ticagrelor са значително по-ефективни от clopidogrel по отношение намаление честотата на МАСЕ. През по-голямата част от времето на провеждане на настоящата разработка, обаче, резултатите от тези проучвания не бяха известни. Освен това липсата на регистрация на ticagrelor в България и високата цена на prasugrel определят много ниската честота на приложение на тези медикаменти, дори и към настоящия момент (края на 2011 година).

От цялата изследвана група от 178 пациенти, при 76 (42.7%) е възприета ранна инвазивна стратегия, а при останалите 102 пациенти (57.3%) – селективна инвазивна стратегия. Разпределението на ранна или на селективна инвазивна стратегия за пациентите, хоспитализирани в Болница Лозенец, става на случаен принцип, а за хоспитализираните в МБАЛ Казанлък стратегия е винаги селективно инвазивна. Така погледнато, настоящото изследване не е рандомизирано клинично проучване. По своята структура (избор на терапевтична стратегия), изследването донякъде наподобява анализ на данни от клиничен регистър. В сравнение с регистрите, обаче, съществува една съществена разлика – данните за пациентите са събирани проспективно, с предварително набелязани цели и задачи. Отчитайки недостатъците, които произтичат от липсата на рандомизация, трябва да се отбележат и определени предимства – изборът на поведение в настоящото проучване напълно отразява реалната клинична практика в България. Именно това, че предварително определените цели и задачи не повлияват по никакъв начин изборът на стратегия, прави получените резултати много по-достоверни и изводите значително по-конкретни и с реална клинична значимост.

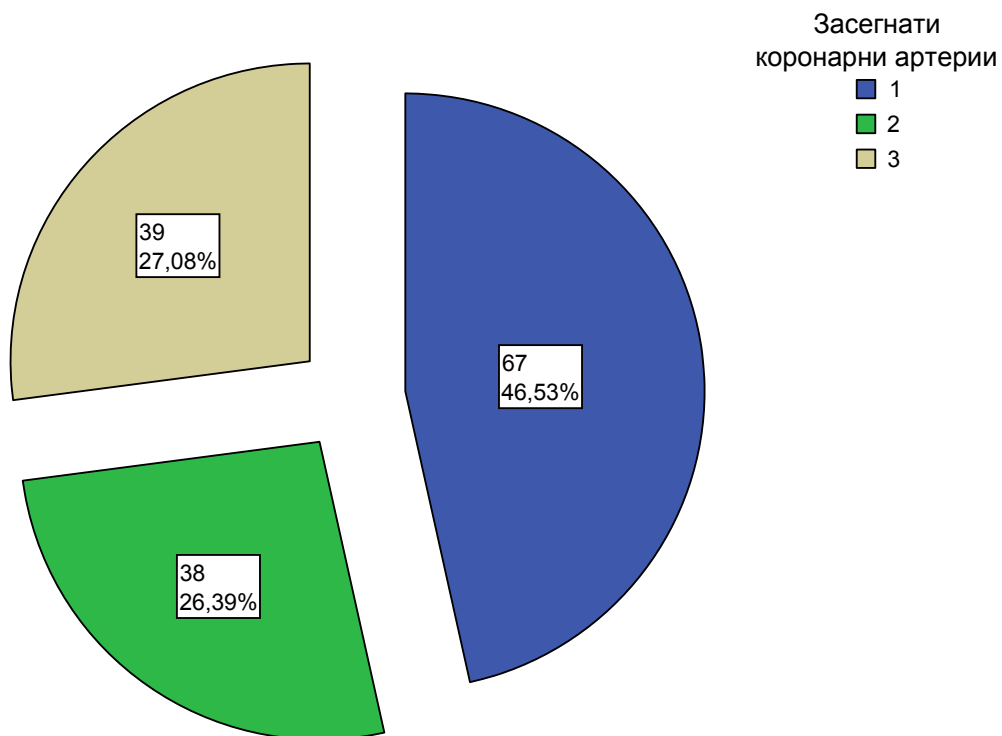
С рецидив на гръдна болка след хоспитализиране и преди провеждане на инвазивното изследване са 109 пациенти (61.2%). Това са почти всички пациенти, разпределени на ранна инвазивна стратегия (75 пациенти – 98.7%), и 34 (33.3%) от тези, при които е възприета селективна инвазивна стратегия.

Тест с натоварване е провеждан единствено при пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия. Такъв е проведен при 65 от тях (63.7%) с данни за индуцируема миокардна исхемия при 32 пациенти (49.2%) и липса на такава при останалите 35 (50.8%).

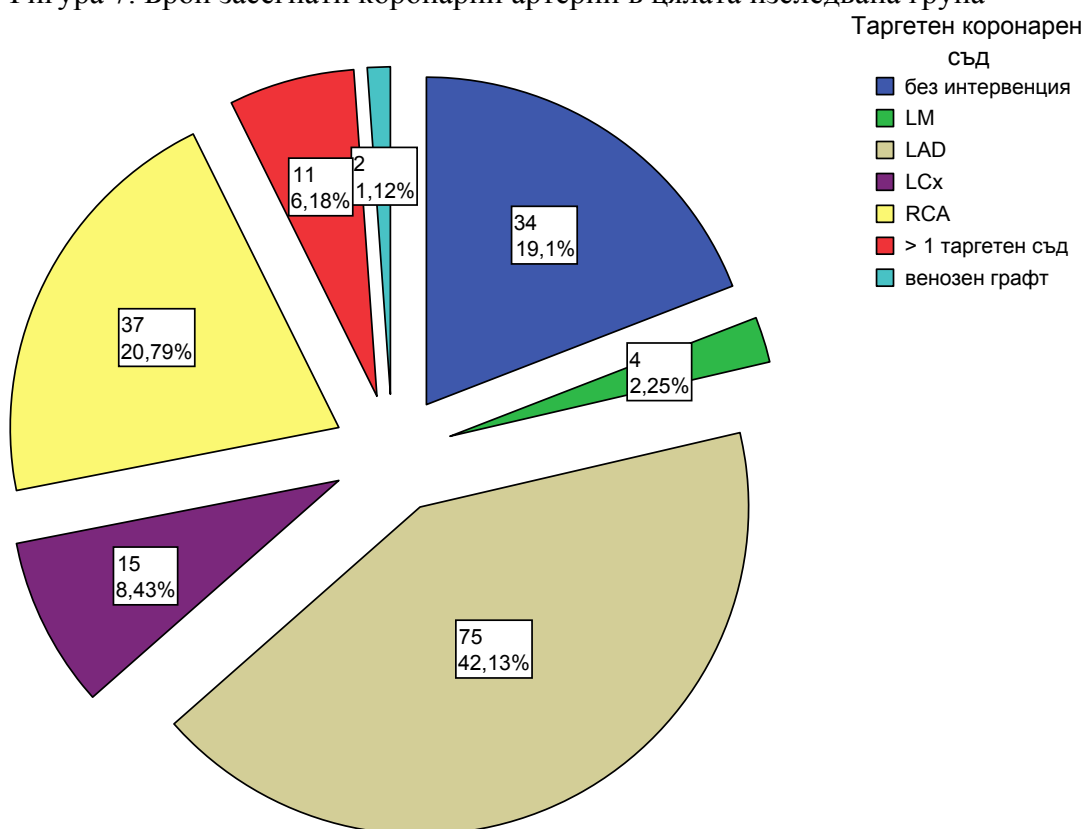
Инвазивно изследване (СКАГ) е проведено при 144 пациенти - 80.9% от цялата изследвана група и е завършило с ревакуларизация при 141 от тях (97.9%). В подгрупата с избор на ранна инвазивна стратегия СКАГ е проведена при всички 76 пациенти (с ревакуларизационна процедура при 75 от тях – 98.7%). Когато избраната стратегия е селективно инвазивна, към СКАГ преминават 2/3 от пациентите (68 болни или 66.7%) с проведена коронарна ревакуларизация при 66 от тях (97.1%). При останалите 34 пациенти с първоначално избрана селективна инвазивна стратегия поведението остава консервативно.

Интересен е фактът, че при 98% от пациентите, при които е проведена СКАГ, изследването е продължило с коронарна ревакуларизация. Това подчертава правилната диагностична ориентация при оценка на изходните клинични характеристики. По този начин процентът на болните с липса на сигнификантни промени на епикардните коронарни артерии в изследваната популация с НАП / NSTEMI е сведен до минимум.

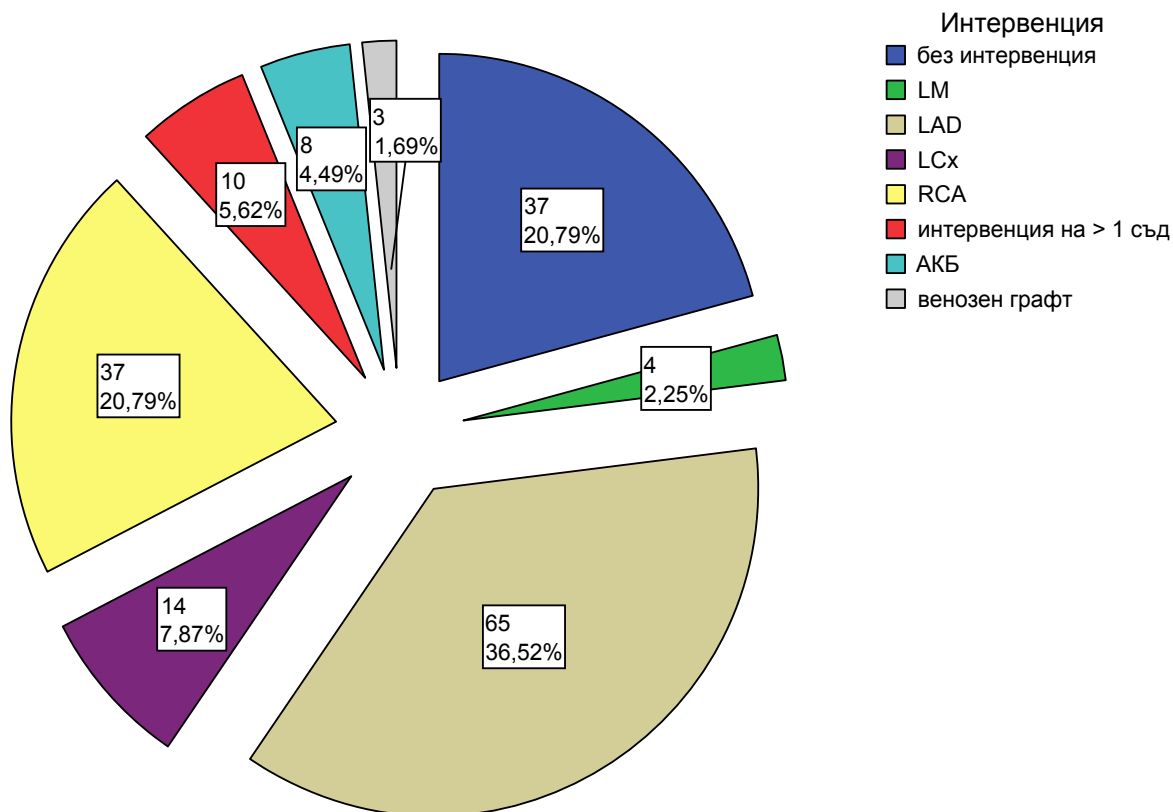
Броят на засегнатите коронарни артерии, таргетният коронарен съд и проведената интервенция са представени съответно на фигури 7, 8 и 9.



Фигура 7. Брой засегнати коронарни артерии в цялата изследвана група



Фигура 8. Таргетен коронарен съд в рамките на цялата изследвана група



Фигура 9. Проведена коронарна интервенция в рамките на цялата изследвана група

При трима пациенти са имплантирани медикамент-излъчващи стентове (2, излъчващи sirolimus стента, и един, излъчващ everolimus).

Трябва да се отбележи, че в настоящата разработка е налице известна предварителна селекция – както е споменато в раздел Материали и методи един от изключващите критерии е наличие на индикации за спешна PCI, като живото-заstrашаващи аритмии – продължителна камерна тахикардия, камерно трептене и мъждене и / или клинични прояви на застойна СН или хемодинамична нестабилност (кардиогенен шок). При такива пациенти се провежда СКАГ и евентуално PCI в рамките на два часа от приемането – подход, който до известна степен наподобява подхода при STEMI. Именно поради провеждането на много ранна инвазивна интервенция, болни с посочените характеристики не са включени в анализа на данни, който цели сравнението на ефективността на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия.

## 1.2. Проследяване на пациентите

Средният период на проследяване на пациентите е  $22.8 \pm 14$  месеца, като проследяването варира от 5 до 51 месеца. Този дълъг период на проследяване е едно от основните предимства на настоящата разработка.

Честотата на неблагоприятни сърдечно-съдови събития (МАСЕ), разгледани както поотделно, така и в съвкупност, в рамките на 30 дни след дехоспитализация и до края на периода на проследяване са представени в таблица 4. (Тук, както и в целия текст, когато се говори за честота на МАСЕ, се разбира процентното съотношение на пациентите, при които е настъпило някое от изброените нежелани събития, а не общата честота на тези събития в изследваната група).

Таблица 4. Честота и време до настъпване на МАСЕ

МАСЕ	До края на 30-ти ден		До края на проследяването	
	Честота брой (%)	Време до настъпване средна стойност $\pm$ СО или медиана (25-75 перс)	Честота брой (%)	Време до настъпване средна стойност $\pm$ СО или медиана (25-75 перс)
Рецидив на стенокардия	33 (18.5%)	18 $\pm$ 6 дни	65 (36.5%)	1 (0.7-12) мес
Миокарден инфаркт	2 (1.1%)	18 $\pm$ 4 дни	14 (7.9%)	8.7 $\pm$ 9.6 мес
Повторна хоспитализация	22 (12.4%)	20 (20-25) дни	63 (35.4%)	2 (0.8-13) мес
СКАГ	21 (11.8%)	20 (20-25) дни	55 (30.9%)	1.5 (0.7-6) мес
Коронарна интервенция	19 (10.7%)	20 (20-25) дни	52 (29.2%)	1.8 (0.7-6) мес
Прояви на СН	5 (2.8%)	24 $\pm$ 4 дни	22 (12.4%)	7 $\pm$ 7.2 мес
Мозъчен инсулт	-	-	10 (5.6%)	13.3 $\pm$ 8.3 мес
Смъртност	-	-	6 (3.4%)	15.7 $\pm$ 9.2 мес
Пациенти с МАСЕ	36 (20.2%)	18 $\pm$ 6 дни	78 (43.8%)	2 (0.7-14) мес

При анализа и представянето на резултатите в рамките на проследяването всяко едно от нежеланите сърдечно-съдови събития (рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и РСІ, МИ, прояви на СН, мозъчен инсулт и обща смъртност) е проследено по отделно. Освен това е анализирано процентното съотношение на пациентите, при които е наблюдавано някое (поне едно) от търсените неблагоприятни събития. По този начин се избягва представянето на резултатите под формата на различни комбинации от нежелани инциденти, което, по мнение на изследователя, внася неяснота и затруднява интерпретацията на резултатите и сравнението между различни проучвания.

Трябва да се отбележи, че първоначално дефинираният търсен показател (един от изброените по-горе) е обща смъртност. Всички шест смъртни случая, обаче, са в резултат на сърдечно-съдови причини, поради което в конкретния случай общата смъртност се припокрива със сърдечно-съдовата смъртност.

Изборът да се проследи процентното съотношение на пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените МАСЕ, се основава на следното: всеки един от изброените неблагоприятни инциденти влошава качеството на живот на болния. Един такъв анализ позволява да се определи какъв процент от изследваните пациенти са останали свободни от МАСЕ в рамките на проследяването, а за тези от тях, при които подобно събитие е настъпило – какъв е периодът на свобода от (липса на) нежелани инциденти след първоначалната хоспитализация.

Уместно е да се обърне внимание на още една разлика с повечето от рандомизираните клинични проучвания при оформянето на окончателните резултати. Повечето от тези проучвания сравняват комбинираната честота от различни нежелани сърдечно-съдови събития, независимо от това дали част от тези събития не са настъпили при един и същи пациент. Настоящото изследване от своя страна сравнява процентното съотношение на пациентите, при които е наблюдаван поне един (но броят може да е и значително повече) от неблагоприятните инциденти. Например, често срещано явление в ежедневната клинична практика, както и в настоящата разработка, е при определен пациент да настъпи рецидив на стенокардия (с или без развитие на МИ), което да доведе до повторна хоспитализация, СКАГ и евентуално интервенция. Ако всяко едно от настъпилите събития се отчита по отделно, това би увеличило общия брой на MACE с 4 (или 5) събития. Но тъй като всички тези инциденти са настъпили при един и същи пациент, процентното съотношение на болните с MACE се увеличава само с една бройка. Последният модел на отчитане на ефекта от дадена стратегия при проследяване, какъвто е и възприетия модел в настоящото изследване, вероятно е по-коректен. Това е така, тъй като от гледна точка на пациента, при който настъпва рецидив на стенокардия и поредицата от събития го отвежда в крайна сметка до PCI, възприетото е като за едно неблагоприятно събитие.

За двугодишния период на проследяване е наблюдавана относително висока честота на рецидив на стенокардия (36.5%), свързана почти винаги с повторна хоспитализация (35.4%) и в голям процент от случаите – с инвазивно изследване (30.9%) и коронарна интервенция (29.2%). Процентното съотношение на пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените неблагоприятни сърдечно-съдови събития, също е висок – 44%, като близо половината от тези събития се случват в рамките на първите 30 дни след дехоспитализация.

Тези наблюдения потвърждават установената тенденция за голямото прогностично отражение на ОКС без елевация на ST сегмента. Напредналата възраст на тези пациенти и честото наличие на съпътстващи заболявания обуславят високата честота на MACE в тази група – изравняваща се, а в дългосрочен план и надвишаваща, тази при STEMI. Това от своя страна подчертава необходимостта от насочена вторична профилактика и системно проследяване на тази популация след инициалното събитие.

## **2. Сравнение на пациентите според избора на стратегия**

### **2.1. Изходни характеристики в изследваните групи**

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания в двете основни групи пациенти според избора на стратегия са представени в таблица 6. При пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, се наблюдава по-висока честота на дислипидемия и фамилна обремененост за ИБС. По останалите параметри двете изследвани групи не се различават значимо.

Клиничните характеристики на пациентите към момента на хоспитализация са сравнени в таблица 7.

Таблица 6. Обща характеристика в двете изследвани групи

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 76	Селективна инвазивна стратегия n = 102	Статистическа значимост (p)
Възраст – средна стойност ± СО	61.7 (± 11.7)	63 (± 11.7)	0.463
Жени – брой (%)	21 (27.6%)	32 (31.4%)	0.622
АХ – брой (%)	71 (93.4%)	91 (89.2%)	0.431
ЗД – брой (%)	22 (28.9%)	30 (29.4%)	1
ЗД инсулино-лечение – брой (%)	10 (45.5%)	12 (40%)	0.924
Дислипидемия – брой (%)	72 (94.7%)	72 (70.6%)	<b>&lt; 0.001</b>
ИТМ – средна стойност ± СО	28.6 (± 4.7)	29.5 (± 3.6)	0.547
Пушачи – брой (%)	39 (51.3%)	40 (39.2%)	0.128
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	40 (52.6%)	29 (28.4%)	<b>0.002</b>
Преживян МИ – брой (%)	35 (46.1%)	42 (41.2%)	0.543
Проведена ПКИ – брой (%)	23 (30.3%)	18 (17.6%)	0.071
Анамнеза за СН – брой (%)	9 (11.8%)	8 (7.8%)	0.443
Известна МСБ – брой (%)	7 (9.2%)	11 (10.8%)	0.806

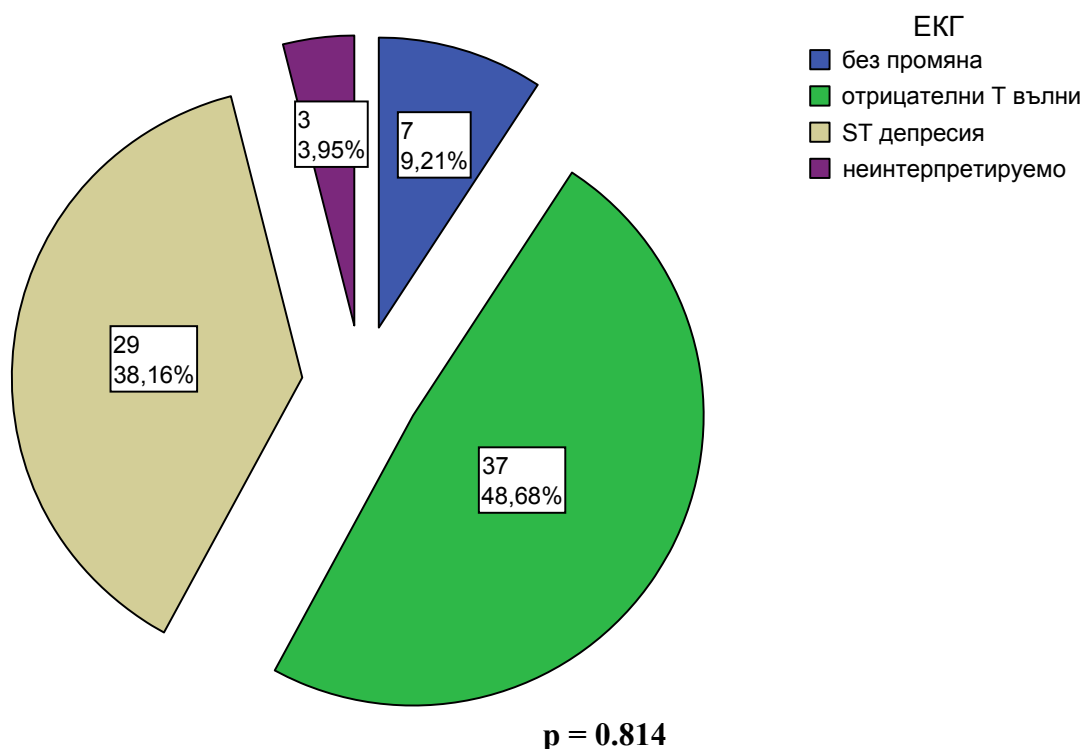
Таблица 7. Клинични характеристики в двете изследвани групи

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 76	Селективна инвазивна стратегия n = 102	Статистическа значимост (p)
Стенокардия 24 ч преди хоспитализация – брой (%)	26 (34.2%)	41 (40.2%)	0.438
Предшестващ прием на Аспирин – брой (%)	45 (59.2%)	77 (75.5%)	<b>0.023</b>
СРК – медиана (25-75 перс)	91.5 (53.3-152.3)	132 (86.8-236.3)	<b>&lt; 0.001</b>
МВ – медиана (25-75 перс)	14 (11-22)	17 (10.8-26)	0.323
Троп I – медиана (25-75 перс)	0.039 (0.014-0.38)	0.018 (0.006-0.08)	<b>0.003</b>
БН – брой (%)	20 (26.3%)	15 (14.7%)	0.059
Креатинин (μmol/l) – медиана (25-75 перс)	87.5 (72.5-106)	91 (78-100.3)	0.394
GRACE – средна стойност ± СО	116.6 (± 38.4)	111.6 (± 27.6)	0.335
TIMI Risk Score – медиана (25-75 перс)	3 (2-4)	2.5 (2-3)	<b>0.002</b>
Риск от голямо кървене (%) – средна стойност ± СО	5.8 (± 3.4)	6.2 (± 4.6)	0.56
ОКС:			0.448
НАП – брой (%)	41 (53.9%)	61 (59.2%)	
NSTEMI – брой (%)	35 (46.1%)	41 (40.2%)	

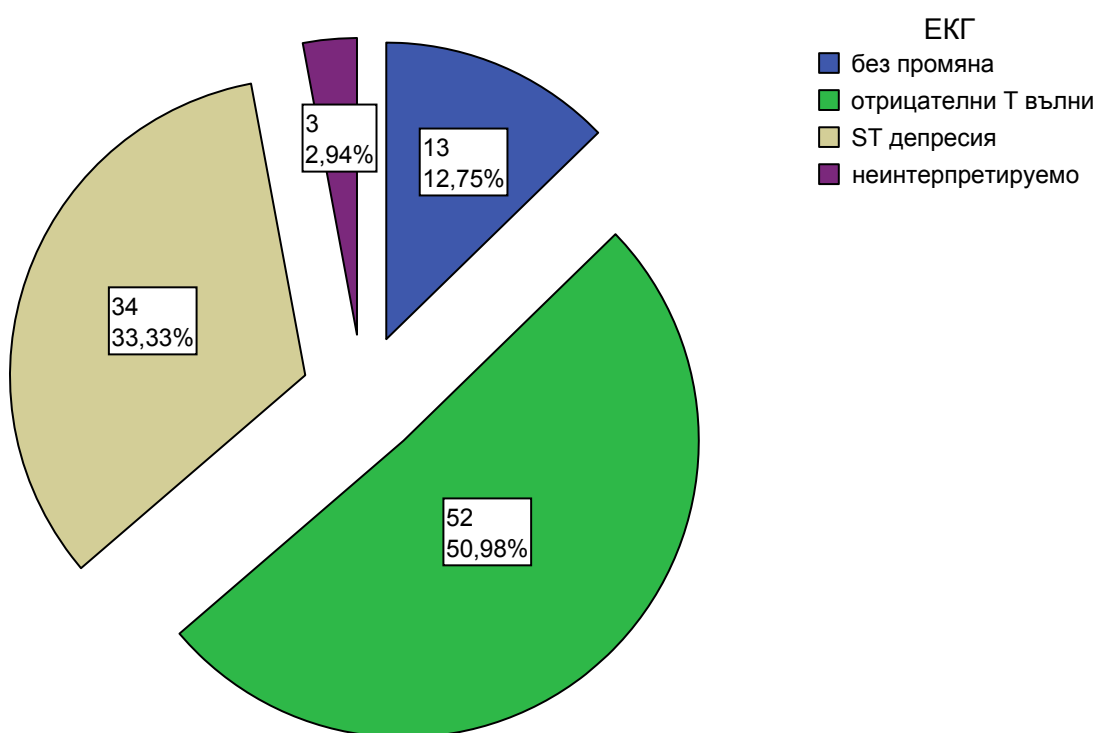
От таблица 7 се вижда, че в групата пациенти с проведена ранна инвазивна стратегия изходните стойности на СРК и Троп I са по-високи в сравнение с тези при пациентите с избрана селективна инвазивна стратегия, докато стойностите на МВ фракцията на СРК не се различават между двете групи. TIMI Risk Score е по-висок при пациентите на ранна инвазивна стратегия в сравнение с тези на селективна такава, но GRACE точковият сбор не се различава значимо между групите. Предшестващият прием на Аспирин е по-често срещан в групата с проведена селективна инвазивна стратегия.

Електрокардиографската находка при хоспитализация в двете изследвани групи е представена на фигура 10.

### Ранна инвазивна стратегия



### Селективна инвазивна стратегия



Фигура 10. Електрокардиографска находка при пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

Фигура 10 показва, че двете групи не се различават значимо помежду си по изходната електрокардиографска находка.

Разпределението на TIMI Risk Score според избора на стратегия е представено на фигура 11. Както се видя и от таблично представените данни от Mann-Whitney U теста за независими променливи (табл. 7), така и от Chi-Square статистиката, представена графично на фиг. 11, става ясно че двете групи пациенти се различават помежду си по отношение на разпределението на TIMI Risk Score, като разликата е предимно за сметка на по-големия брой пациенти с най-висок точков сбор (6) в групата с избор на ранна инвазивна стратегия.

Медикаментозната терапия по време на болничния престой според избора на стратегия е представена в таблица 8. Пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, е по-вероятно да приемат бета-блокери, ACE инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокери в сравнение с тези на селективна инвазивна стратегия. В тази подгрупа (ранна инвазивна стратегия) се наблюдава и по-висока честота на прием на клопидогрел.

Така по отношение на медикаментозната терапия съществува тенденция за по-правилно (в по-голяма степен съобразено със стандартите на поведение) медикаментозно лечение в групата с избор на ранна инвазивна стратегия. Това е така както за приложението на бета-блокери и ACE инхибитори, така и за клопидогрел, както беше описано и по-рано.

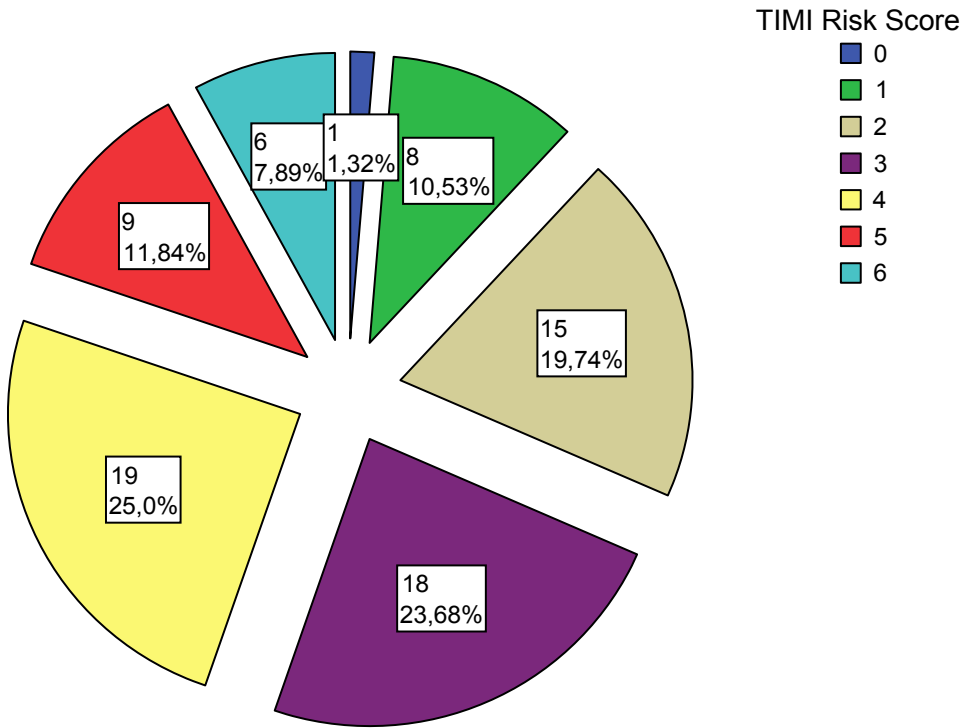
Описаното наблюдение може да се разглежда от две страни. Несъмнено по-добрата медикаментозна терапия в групата, при която е приложена ранна инвазивна стратегия, повлиява до известна степен прогнозата при тези пациенти. Това представлява един от недостатъците на проведеното проучване, комбинирайки прогностичното значение на ранната инвазивна стратегия (спрямо селективната такава) с това на по-правилно проведената фармакологична интервенция. Ефектът, обаче, отново не е еднозначен, тъй като по-добрата медикаментозна терапия повлиява прогнозата, но също така и прави тази група по-малко рискова, намалявайки по този начин очакваните ползи от ранната инвазивна стратегия.

От друга страна, обаче, резултатите от настоящото изследване трябва да обърнат внимание на факта, че пациентите с ОКС без елевация на ST сегмента, при които не е планирана ранна инвазивна стратегия, често не получават адекватна терапия. Този факт е от голямо значение, тъй като, както за блокери на P2Y<sub>12</sub> рецептора, така и за бета-блокери и ACE инхибиторите, съществуват убедителни доказателства, че подобряват прогнозата в популацията с НАП / NSTEMI.

Използването на нитро-препарат е по-често при избор на селективна инвазивна стратегия, което е очаквано предвид първоначалния опит за овладяване на болката и стабилизиране на пациентите с медикаментозна терапия на фона на този избор на стратегия. Малко вероятно е посочената разлика да има някакво прогностично значение. По отношение на останалата медикаментозна терапия двете изследвани групи не се различават значимо помежду си.

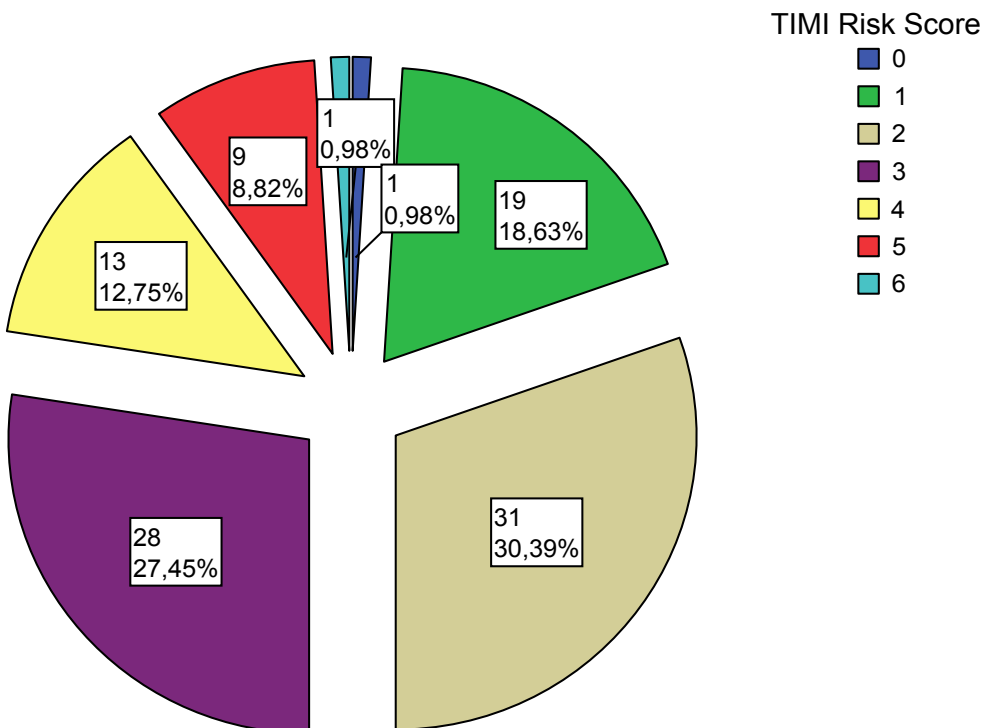
Сравнението между пациентите от двете изследвани групи според броя на засегнатите коронарни артерии е представено на фигура 12. В групата с избор на ранна инвазивна стратегия честотата на срещане на едно-, дву- и триклонова коронарна болест е приблизително еднаква, докато при пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, в повече от половината от случаите е засегнат само един коронарен съд.

### Ранна инвазивна стратегия



$p = 0.037$

### Селективна инвазивна стратегия



Фигура 11. Сравнение на разпределението по TIMI Risk Score според избора на стратегия

Таблица 8. Фармакологично лечение

МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 76	Селективна инвазивна стратегия n = 102	Статистическа значимост (p)
Бета-блокери – брой (%)	71 (93.4%)	83 (81.4%)	<b>0.026</b>
АСЕ инхибитори – брой (%)	68 (89.5%)	78 (76.5%)	<b>0.03</b>
Ангиотензин-рецепторен блокери – брой (%)	2 (2.6%)	12 (11.8%)	<b>0.027</b>
Калциев антагонисти – брой (%)	17 (22.4%)	26 (25.5%)	0.724
Нитрат – брой (%)	19 (25%)	59 (57.8%)	<b>&lt; 0.001</b>
Аспирин – брой (%)	71 (93.4%)	98 (96.1%)	0.499
Клопидогрел – брой (%)	68 (89.5%)	69 (67.6%)	<b>0.001</b>
ГРПbIIIa – брой (%)	9 (11.8%)	7 (6.9%)	0.295
НМХ – брой (%)	73 (96.1%)	98 (96.1%)	1
Статин – брой (%)	68 (89.5%)	86 (84.3%)	0.379
Фибрат – брой (%)	5 (6.6%)	4 (3.9%)	0.499

Разпределението на пациентите според таргетния коронарен съд в двете групи е показано и съответно сравнено на фигура 13. Пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия, не се различават значимо помежду си по този параметър.

Проведената интервенция в групите с ранна и селективна инвазивна стратегия е представена на фигура 14. Както се вижда от фигурата – налице е значима разлика между двете изследвани групи, предимно за сметка на пациентите без интервенция (1 пациент на фона на ранна инвазивна стратегия и над една трета от групата при избор на селективна инвазивна стратегия).

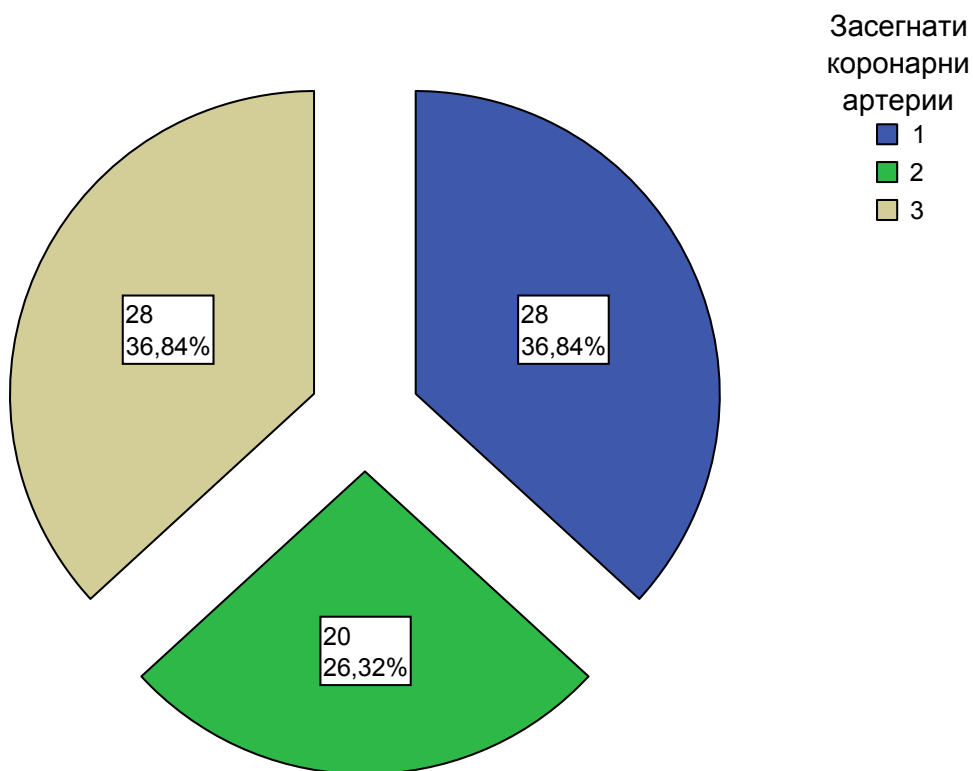
Голямо вътреболнично кървене, дефинирано според GUSTO критериите (229), беше наблюдавано при двама пациенти (единият от които, разпределен на ранна инвазивна стратегия, а другия - на селективна такава). И в двата случая става дума за хеморагичен мозъчен инсулт.

Умерено кървене с необходимост от хемотрансфузия по време на болничния престой е описано само при един от наблюдаваните пациенти, при който е избрана ранна инвазивна стратегия.

Леко кървене според GUSTO критериите (предимно свързано с усложнение на пункционното място) е наблюдавано при 8 от болните (10.5%), разпределени на ранна инвазивна стратегия, и в 10 от случаите (9.8%) с избор на селективна инвазивна стратегия, без да се достига статистически значима разлика между групите.

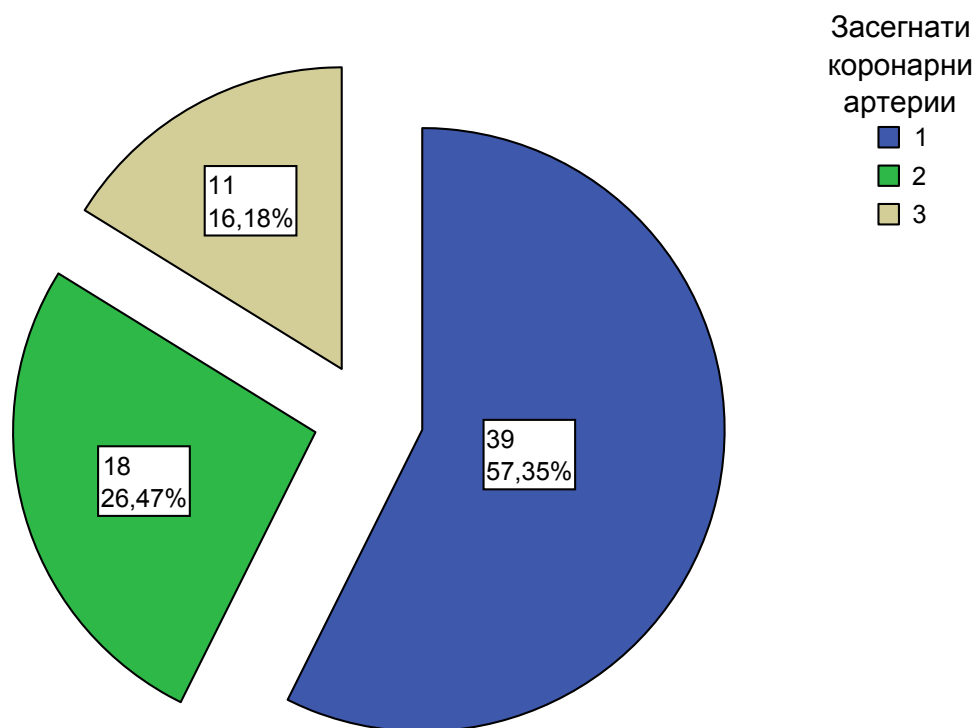
При опит за обобщение на разликите между двете основни групи, резултатът е следния: според изходните характеристики и коронарната анатомия болните, разпределени на ранна инвазивна стратегия, оформят група с по-висок риск. На това, обаче, се противопоставя по-добрата терапия, получавана от тези пациенти, в сравнение с групата с избор на селективна инвазивна стратегия. Така в крайна сметка вероятно се достига до известно балансиране на факторите с прогностично значение в групите, давайки основание за коректно сравнение на ефективността на двата вида стратегия.

### Ранна инвазивна стратегия



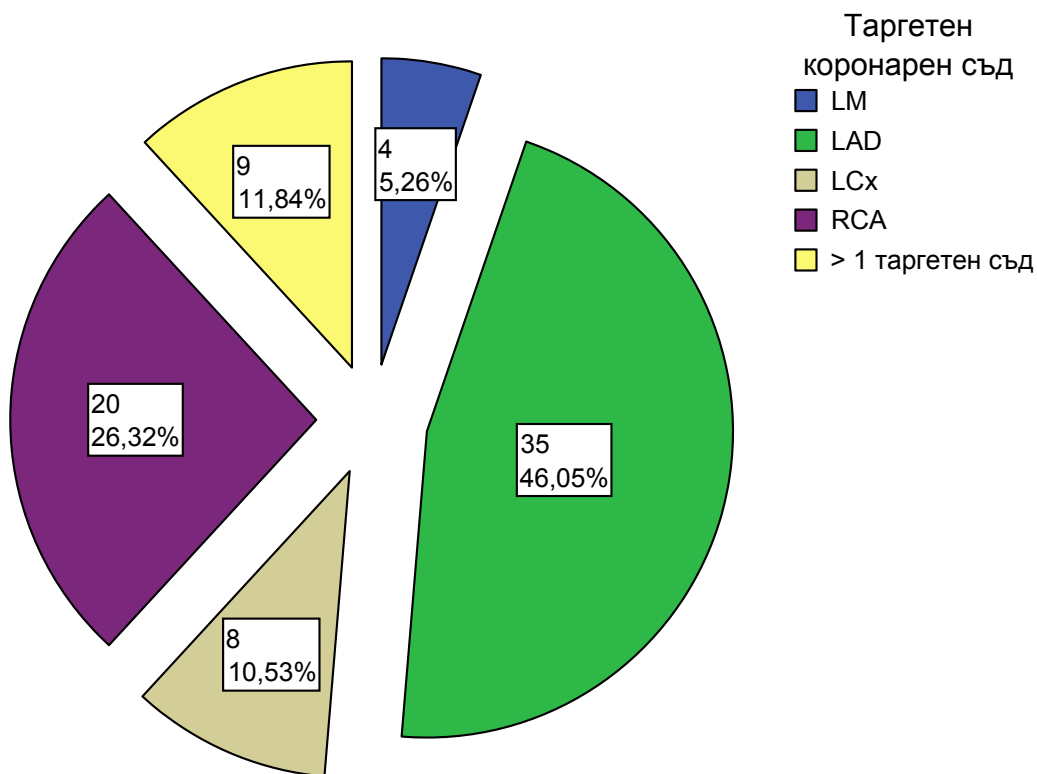
$p = 0.012$

### Селективна инвазивна стратегия



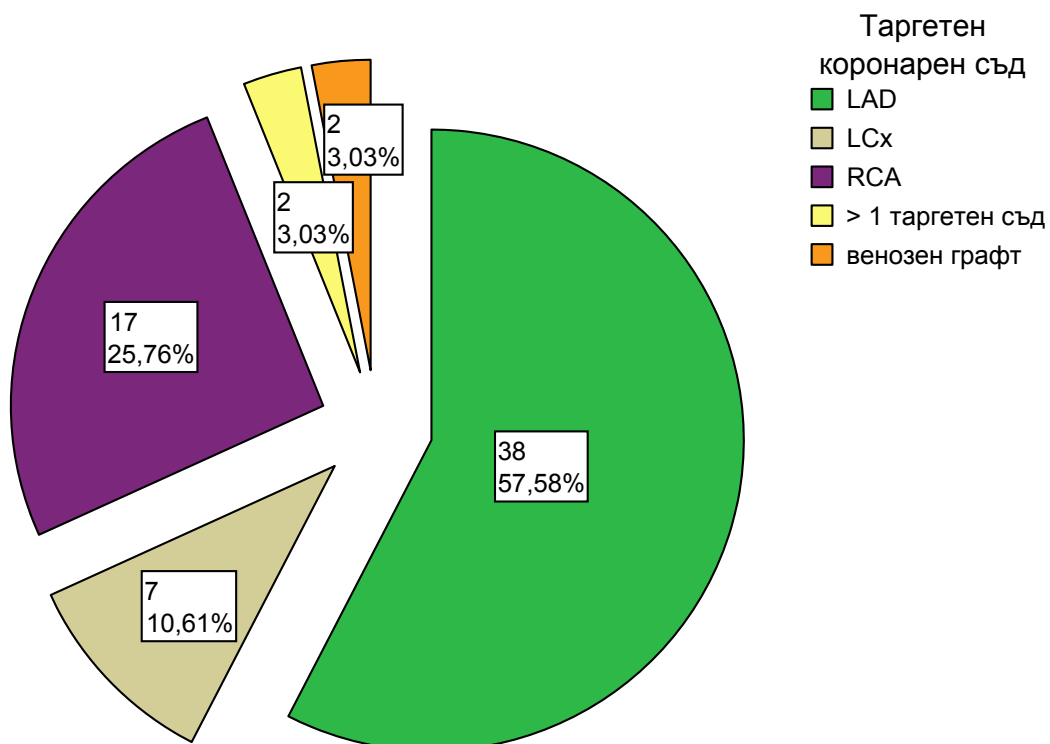
Фигура 12. Брой засегнати коронарни артерии според избора на стратегия

### Ранна инвазивна стратегия



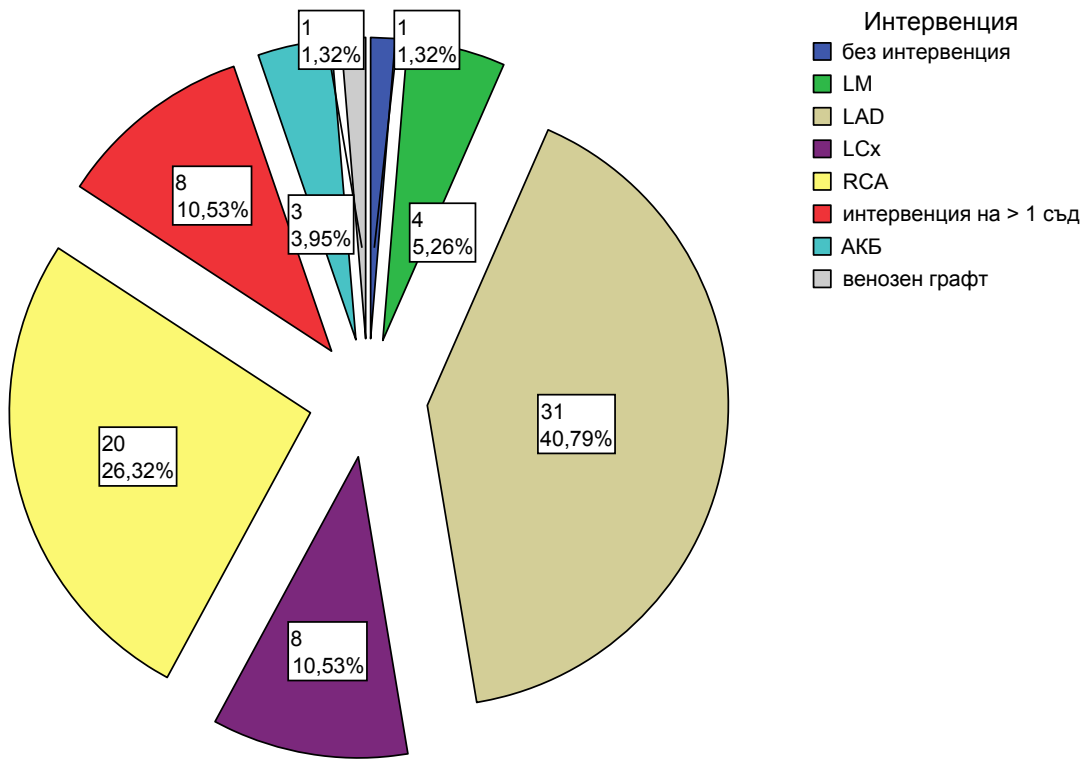
p = 0.058

### Селективна инвазивна стратегия



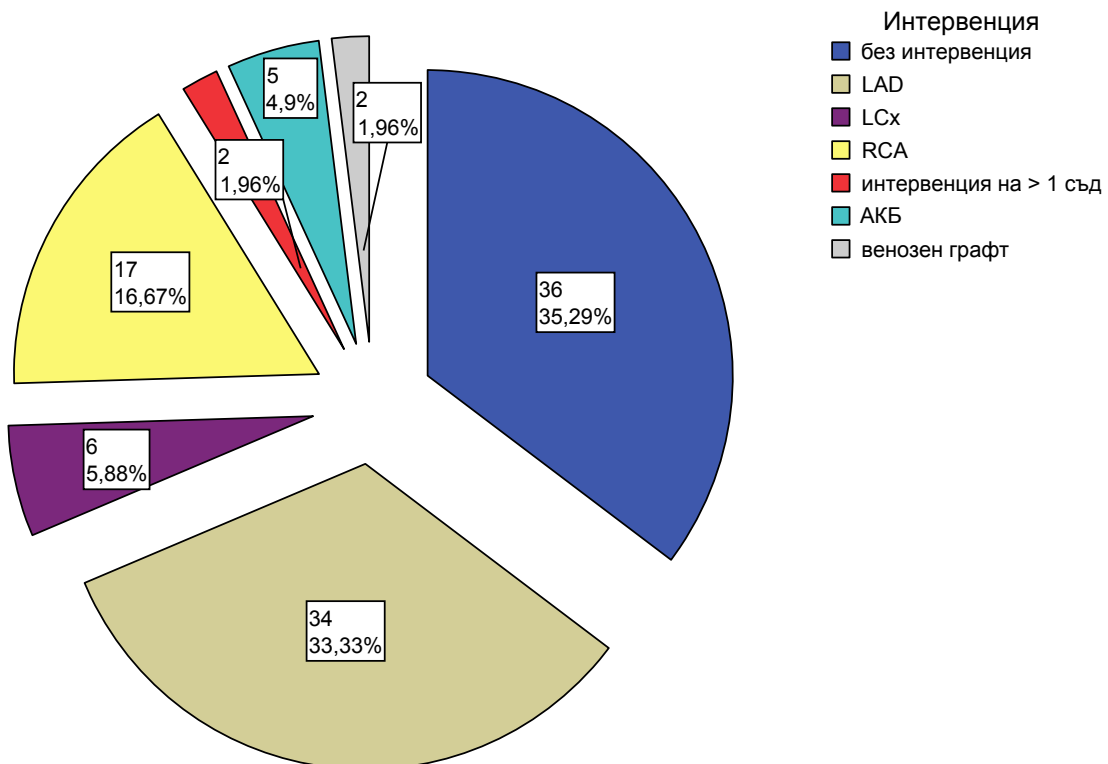
Фигура 13. Таргетен коронарен съд според избора на стратегия

### Ранна инвазивна стратегия



$p < 0.001$

### Селективна инвазивна стратегия



Фигура 14. Проведена коронарна интервенция според избора на стратегия

## 2.2. Проследяване на пациентите

Проследяването в групата с избор на ранна инвазивна стратегия е средно 26.5 месеца (21-37 месеца) и е значимо по-продължително от това при пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия – 15 месеца (5-34 месеца),  $p < 0.001$ .

Дългосрочното проследяване е едно от необходимите условия при оценка на ефективността на дадена терапевтична стратегия. Достигането на подобно проследяване, обаче, често е свързано с редица трудности. При анализа на данните от настоящото проучване можеше да се избира между два различни подхода: да се сравнят резултатите в двете групи при еднакъв период на проследяване, който да е по-кратък и приравнен към периода на проследяване на пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия, или втория подход – да се представят резултатите за целия период на проследяване, независимо от разликите между групите. Избирайки втория подход, неминуемо се увеличава броя на наблюдаваните неблагоприятни сърдечно-съдови събития в групата с по-дългосрочно проследяване, а именно – тази с избор на ранна инвазивна стратегия. С цел да бъде отчетено коректно посоченото ограничение, при статистическия анализ е използвано не само сравнение на процентното съотношение на МАСЕ между двете групи, но също така и разликата във времето до настъпване на подобно нежелано събитие с помощта на Kaplan-Meuer криви на преживяемостта.

### 2.1.1. Проследяване до 30-ти ден

Честотата на неблагоприятните сърдечно-съдови събития до края на първия месец след дехоспитализация в двете групи пациенти, както по отделно за всеки тип нежелан инцидент, така и в съвкупност за всички МАСЕ, е представена и съответно сравнена в таблица 9.

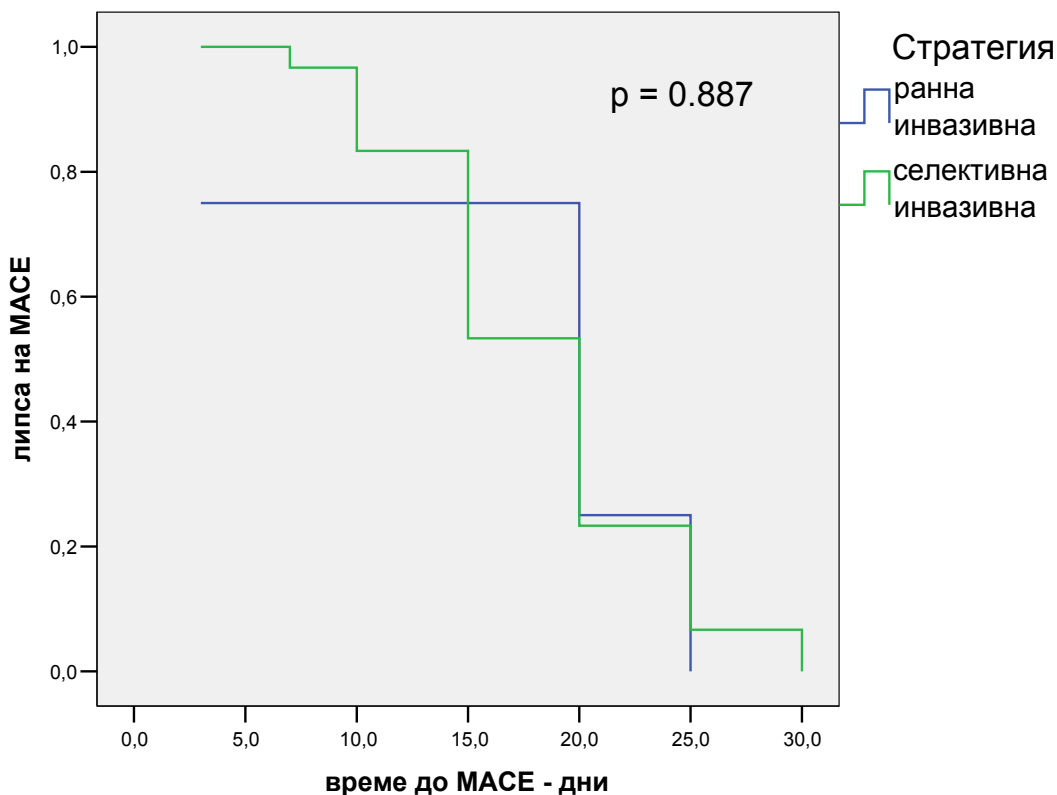
Таблица 9. Честота на МАСЕ до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

МАСЕ	Ранна инвазивна стратегия n = 76  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 102  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	5 (6.6%)	28 (27.5%)	< 0.001
Миокарден инфаркт	0	2 (2%)	0.508
Повторна хоспитализация	4 (5.3%)	18 (17.7%)	0.02
СКАГ	4 (5.3%)	17 (16.7%)	0.02
Коронарна интервенция	4 (5.3%)	15 (14.7%)	0.05
Прояви на СН	1 (1.3%)	4 (3.9%)	0.395
Мозъчен инсулт	0	0	-
Смъртност	0	0	-
Пациенти с МАСЕ	6 (7.9%)	30 (29.4%)	< 0.001

В рамките на посочения период (30 дни) пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия показват статистически значимо по-ниска честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и коронарна интервенция в сравнение с пациентите, останали на селективна инвазивна стратегия. Това съответно се отразява и в по-ниска честота на МАСЕ в съвкупност в полза на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия.

Докато крос-табулационният анализ с Chi-Square метода показва разликата в честотата на настъпване на търсените събития за периода на проследяване (в случая 30 дни), то с помощта на Каплан-Майер кривите на преживяемост може да се установи дали съществува значима разлика във времето до настъпване на нежеланото събитие.

Каплан-Майер кривите за MACE до края на 30-тия ден при пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия, са представени на фигура 15.

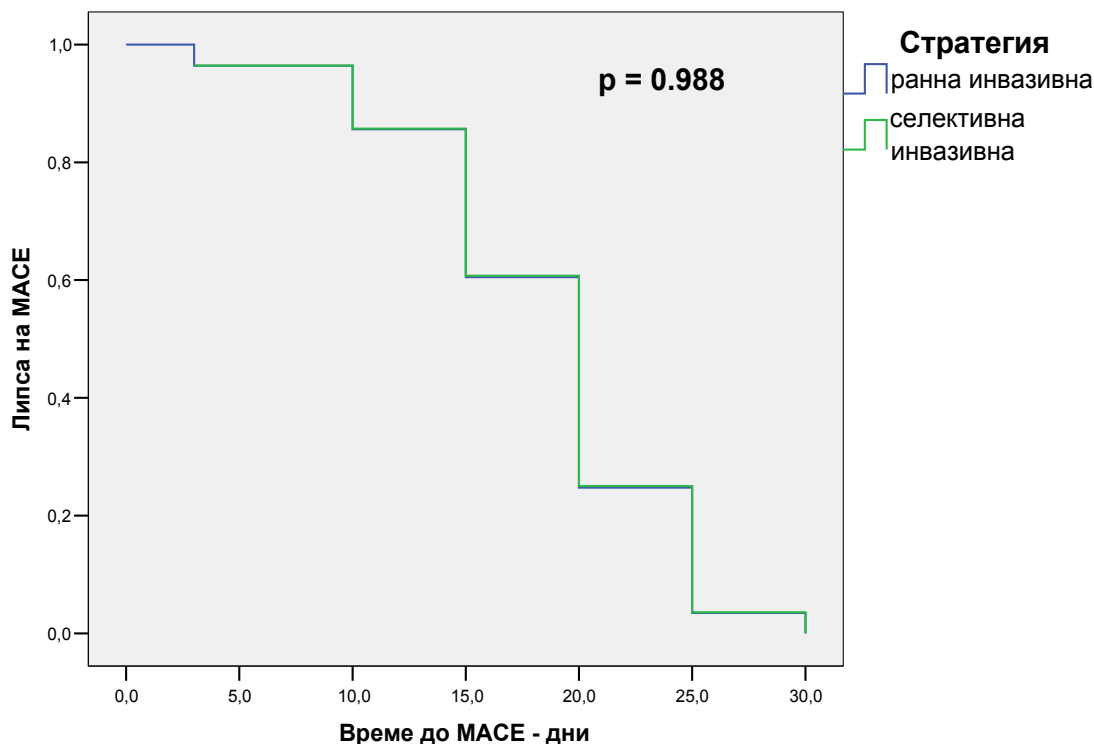


Фигура 15. Каплан-Майер криви за MACE до края на 30-тия ден според избора на стратегия.

От фигура 15 става ясно, че докато честотата на MACE е значимо по-висока при пациенти с избор на селективна инвазивна стратегия, то времето до настъпване на подобни неблагоприятни събития не се различава значимо между двете групи пациенти.

Кокс регресионният анализ наподобява анализа на преживяемостта с Каплан-Майер кривите, като разликата при него е, че отчита влиянието на различни променливи върху времето до настъпване на определено нежелано събитие.

Кокс-регресионните криви за MACE в рамките на първия месец според избора на стратегия са представени на фигура 16. Както Каплан-Майер, така и Кокс-регресионния анализ показва, че двете групи пациенти не се различават значимо по между си по отношение на времето до настъпване на MACE в рамките на първия месец от проследяването.



Фигура 16. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на 30-тия ден според избора на стратегия.

Трябва да се отбележи, че в настоящото изследване не е наблюдавана повишена честота на МИ в началния период на проследяване при използване на ранна инвазивна стратегия, както е описано в някои от клиничните проучвания, сравняващи ранната със селективна инвазивна стратегия. В случая, обаче, не е провеждано целенасочено и неколккратно изследване на маркери за миокардна некроза (МВ фракция на СРК) в периода след коронарната интервенция.

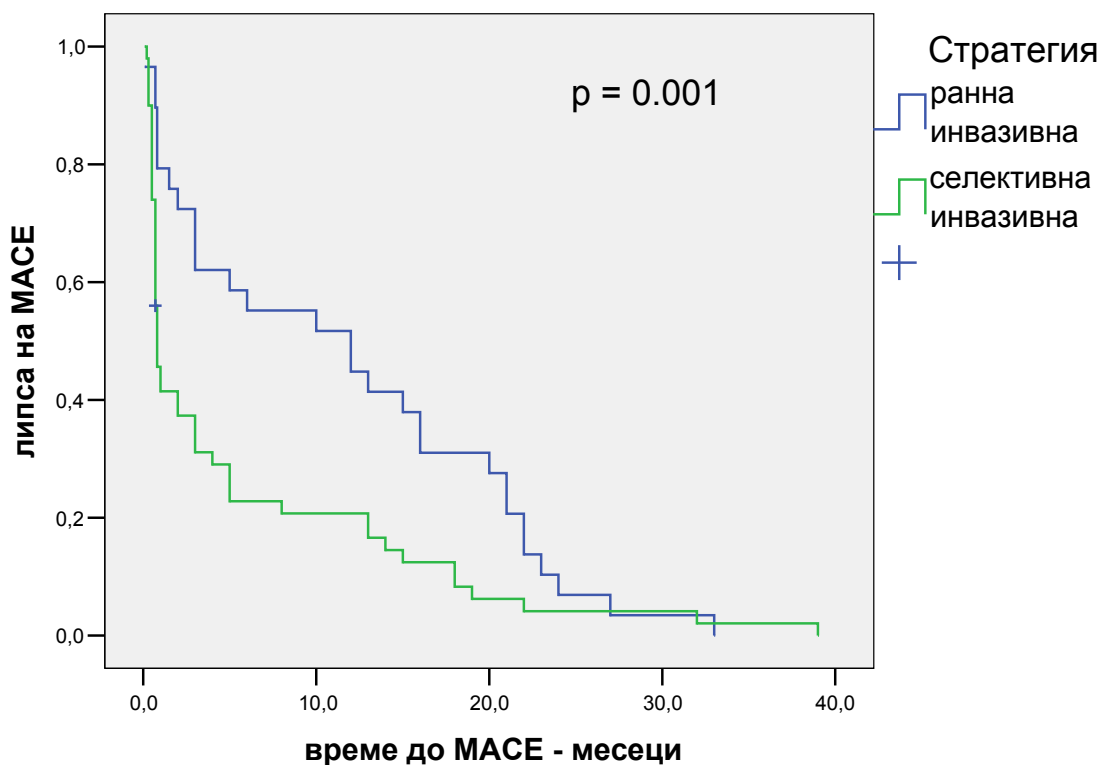
### 2.1.2. Дългосрочно проследяване

Честотата на неблагоприятните сърдечно-съдови събития до края на периода на проследяване в двете групи пациенти, както по отделно за всеки тип нежелан инцидент, така и в съвкупност за всички МАСЕ, е представена и съответно сравнена в таблица 10. За целия период на проследяване, пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, показват значимо по-ниска честота на рецидив на стенокардия, миокарден инфаркт, СКАГ и коронарна интервенция в сравнение с тези, останали на селективна инвазивна стратегия. Процентното съотношение на пациентите, при които е настъпило някое от търсените нежелани събития, не се различава между двете изследвани групи.

Сравнение на времето до настъпване на някакво нежелано събитие при пациенти, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия, беше проведено с помощта на Каплан-Майер анализът на преживяемостта – фигура 17.

Таблица 10. Честота на MACE до края на периода на проследяване според избора на стратегия

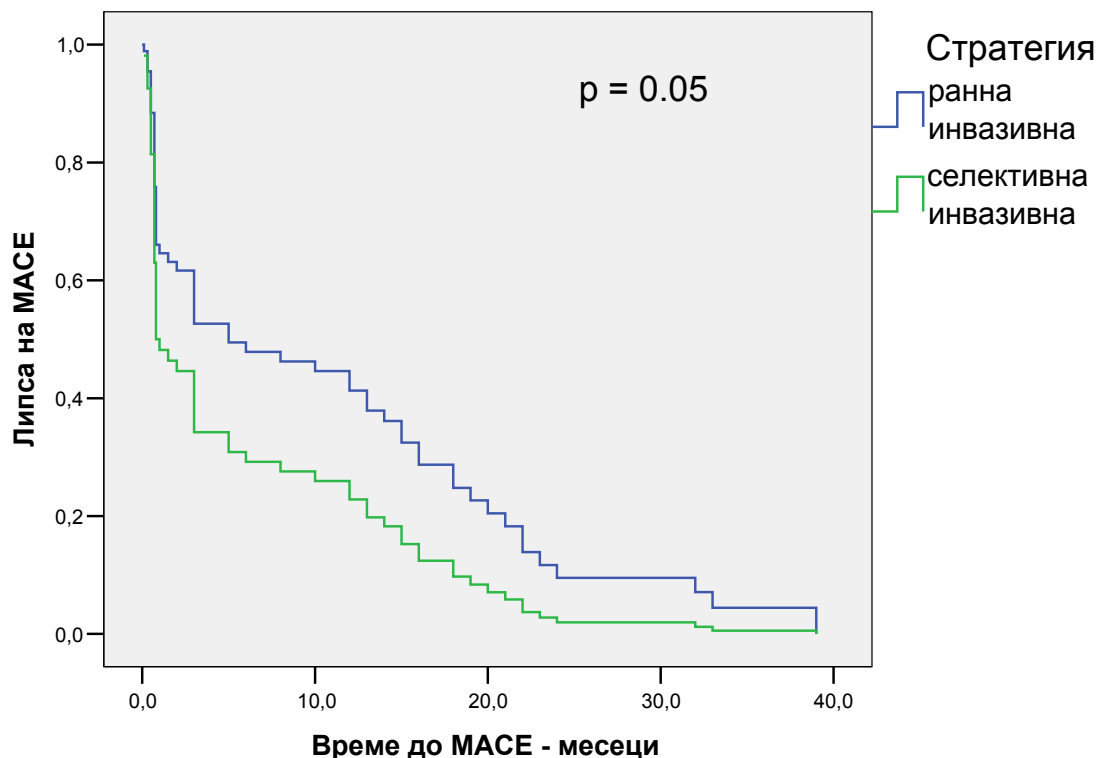
MACE	Ранна инвазивна стратегия n = 76	Селективна инвазивна стратегия n = 102	Статистическа значимост (p)
	Честота брой (%)	Честота брой (%)	
Рецидив на стенокардия	20 (26.3%)	45 (44.1%)	<b>0.018</b>
Миокарден инфаркт	2 (2.6%)	12 (11.8%)	<b>0.027</b>
Повторна хоспитализация	22 (28.9%)	41 (40.2%)	0.154
СКАГ	16 (21.1%)	39 (38.2%)	<b>0.015</b>
Коронарна интервенция	15 (19.7%)	37 (36.3%)	<b>0.02</b>
Прояви на СН	11 (14.5%)	11 (10.8%)	0.496
Мозъчен инсулт	6 (7.9%)	6 (5.9%)	0.329
Смъртност	3 (4%)	3 (2.9%)	0.701
Пациенти с MACE	29 (38.2%)	49 (48%)	0.223



Фигура 17. Каплан-Майер криви за MACE до края на периода на проследяване според избора на стратегия.

Въпреки че общият брой пациенти, при които са наблюдавани нежелани събития, не се различава между двете изследвани групи, от фигура 17 става ясно, че при избор на ранна инвазивна стратегия времето до настъпване на подобно събитие е значително по-отдалечено в сравнение със селективната инвазивна стратегия. Или периодът, през който даден пациент е свободен от настъпване на МАСЕ, показва силна статистическа зависимост от избора на стратегия, в полза на ранната инвазивна стратегия.

При отчитане влиянието на различни фактори до времето до настъпване на МАСЕ с помощта на Кокс-регресионен анализ (фигура 18) се вижда отново, че при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия нежеланите сърдечно-съдови инциденти настъпват по-късно във времето в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, макар и с гранична статистическа значимост.



Фигура 18. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на периода на проследяване според избора на стратегия.

### 3. Подгрупов анализ

#### 3.1. Захарен диабет

От цялата изследваната група 52 пациенти (29.2%) имат ЗД. Следващата част на изложението разглежда ефекта от избора на стратегия диференцирано при пациентите с и без ЗД.

##### 3.1.1. Пациенти със захарен диабет

### 3.1.1.1. Изходни характеристики в изследваните групи

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания при пациентите със ЗД, разделени според избора на стратегия, са представени в таблица 11.

Таблица 11. Обща характеристика при пациентите със ЗД според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 22	Селективна инвазивна стратегия n = 30	Статистическа значимост (p)
Възраст – средна стойност ± СО	63.2 (± 10.2)	65.3 (± 11.5)	0.503
Жени – брой (%)	10 (45.5%)	5 (16.7%)	<b>0.032</b>
АХ – брой (%)	22 (100%)	28 (93.3%)	0.502
ЗД – брой (%)	22 (100%)	30 (100%)	-
ЗД инсулино-лечение – брой (%)	10 (45.5%)	12 (40%)	0.78
Дислипидемия – брой (%)	21 (95.5%)	26 (86.7%)	0.381
ИТМ – средна стойност ± СО	30.1 (± 5.6)	29.7 (± 4.8)	0.708
Пушачи – брой (%)	12 (54.5%)	9 (30%)	0.093
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	10 (45.5%)	10 (33.3%)	0.403
Преживян МИ – брой (%)	9 (40.9%)	11 (36.7%)	0.78
Проведена ПКИ – брой (%)	8 (36.4%)	5 (16.7%)	0.121
Анамнеза за СН – брой (%)	2 (9.1%)	4 (13.3%)	1
Известна МСБ – брой (%)	1 (4.5%)	3 (10%)	0.629

В подгрупата със ЗД относителният дял на жените е по-висок при пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, спрямо тези на селективна инвазивна стратегия. По останалите демографски характеристики и рискови фактори двете групи пациенти не се различават значимо помежду си.

Клиничните характеристики на пациентите със ЗД според избора на стратегия са сравнени в таблица 12. По отношение на клиничните характеристики единствената разлика между двете групи пациенти е, че пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, са с по-висока честота на стенокардия в рамките на 24 часа преди хоспитализацията в сравнение с пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия.

Електрокардиографската находка при хоспитализация в двете изследвани групи и разпределението според TIMI Risk Score са представени на фигури 19 и 20. От тези фигури става ясно, че диабетиците, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия не се различават значимо помежду си по тези два критерия.

Медикаментозната терапия при пациентите със ЗД по време на болничния престой според избора на стратегия е представена в таблица 13. По своята медикаментозна терапия двете групи пациенти не се различават значимо помежду си.

Сравнението между диабетиците с различна терапевтична стратегия според броя на засегнатите коронарни артерии и според таргетния коронарен съд са представени съответно на фигури 21 и 22.

Както се вижда от фигура 21 броят на засегнатите коронарни артерии не се различава значимо в двете изследвани групи. При диабетиците с избор на ранна инвазивна стратегия таргетният коронарен съд е LAD в по-малък процент от случаите в сравнение с пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия. При тях, обаче, по-често се наблюдава над един таргетен коронарен съд. Това, както и липсата на виновен съд в лицето на венозен графт при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия, прави значима разликата между двете групи по този показател.

Таблица 12. Клинични характеристики при пациентите със ЗД според избора на стратегия

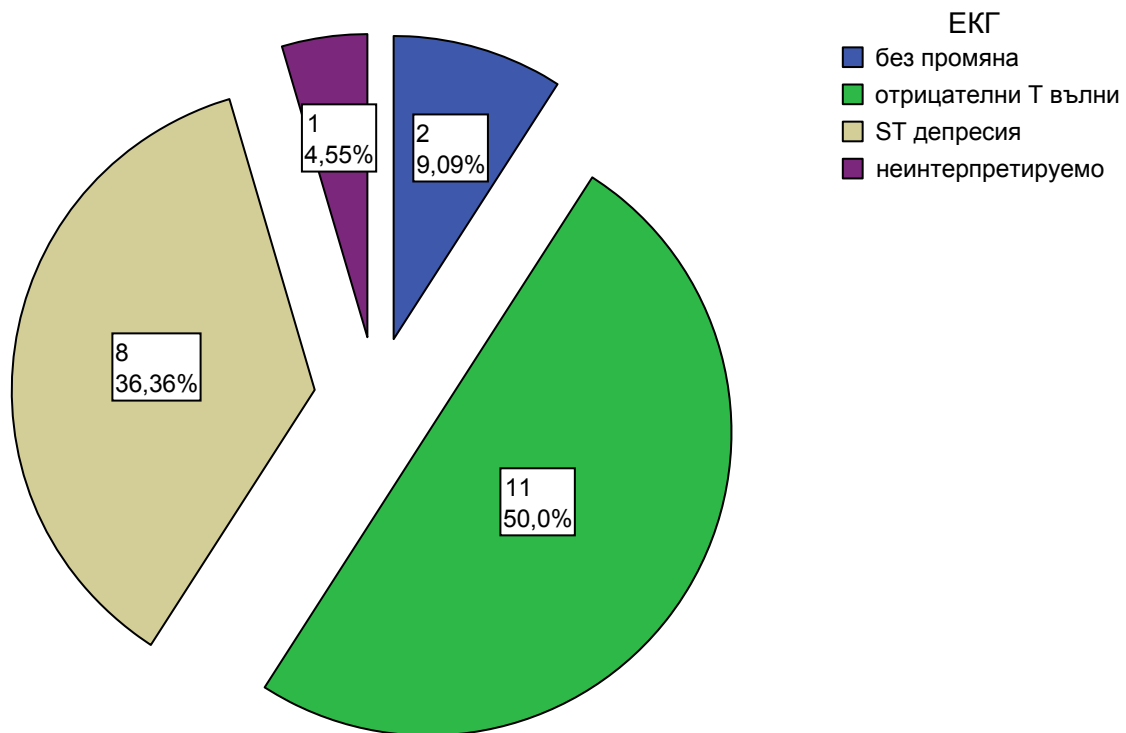
ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 22	Селективна инвазивна стратегия n = 30	Статистическа значимост (p)
Стенокардия 24 ч преди хоспитализация – брой (%)	6 (27.3%)	17 (56.7%)	<b>0.049</b>
Предшествващ прием на Аспирин – брой (%)	13 (59%)	20 (66.6%)	0.771
СРК – средна стойност ± СО	135.2 (± 131.2)	181.5 (± 112.8)	0.179
МВ – средна стойност ± СО	21.9 (± 15.9)	21.1 (± 13)	0.847
Троп I – медиана (25-75 перс)	0.055 (0.014-3.805)	0.03 (0.01-0.272)	0.237
БН – брой (%)	6 (27.3%)	6 (20%)	0.74
Креатинин (μmol/l) – средна стойност ± СО	93.1 (± 25)	94.9 (± 22.1)	0.784
GRACE – средна стойност ± СО	121.1 (± 42.7)	111.6 (± 28.3)	0.336
TIMI Risk Score – средна стойност ± СО	3.4 (± 1.4)	3.1 (± 1.4)	0.488
Риск от голямо кървене (%) – средна стойност ± СО	6.6 (± 3.3)	6.2 (± 4.1)	0.382
ОКС:			0.779
НАП – брой (%)	11 (50%)	13 (43.3%)	
NSTEMI – брой (%)	11 (50%)	17 (56.7%)	

Таблица 13. Фармакологично лечение при пациенти със ЗД

МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 22	Селективна инвазивна стратегия n = 30	Статистическа значимост (p)
Бета-блоккер – брой (%)	20 (90.9%)	25 (83.3%)	0.685
АСЕ инхибитор – брой (%)	21 (95.5%)	26 (86.7%)	0.381
Ангиотензин-рецепторен блоккер – брой (%)	0	2 (6.7%)	0.502
Калциев антагонист – брой (%)	5 (22.7%)	5 (16.7%)	0.725
Нитрат – брой (%)	5 (22.7%)	14 (46.7%)	0.09
Аспирин – брой (%)	19 (86.4%)	29 (96.7%)	0.299
Клопидогрел – брой (%)	18 (81.8%)	26 (86.7%)	0.708
ГРПbIIIa – брой (%)	2 (9.1%)	4 (13.3%)	1
НМХ – брой (%)	21 (95.5%)	28 (93.3%)	0.832
Статин – брой (%)	19 (86.4%)	28 (93.3%)	0.639
Фибрат – брой (%)	0	4 (13.3%)	0.128

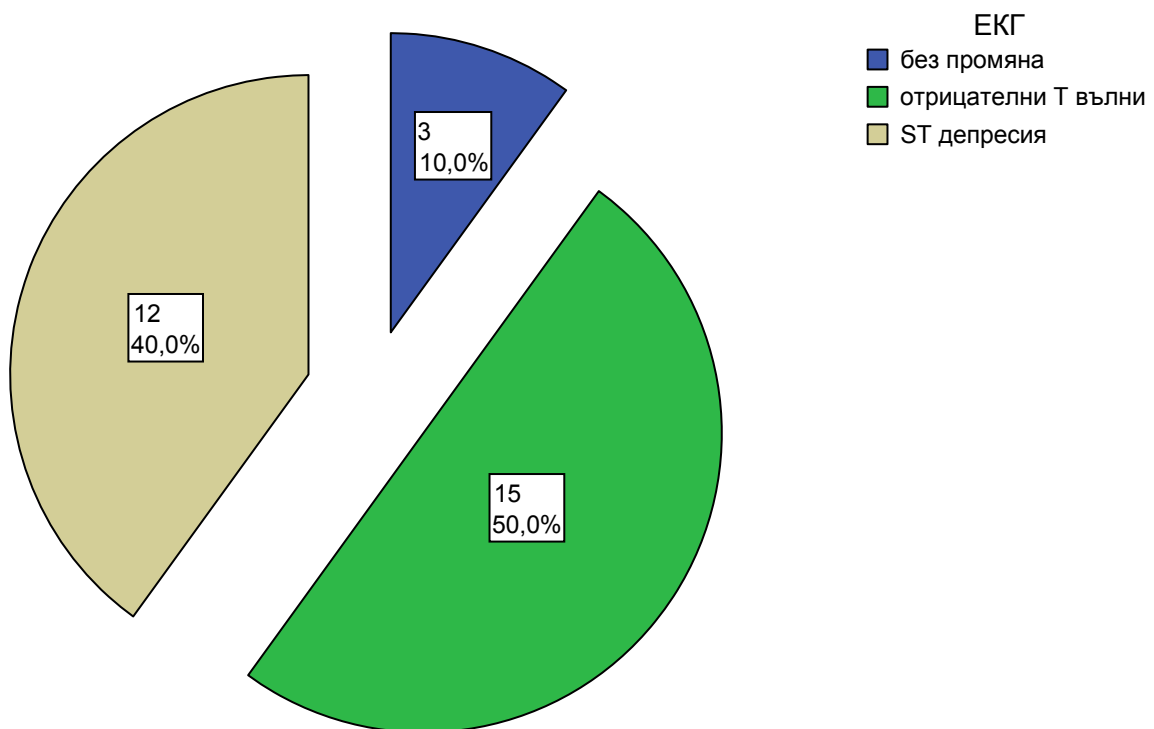
Проведената интервенция при пациентите със ЗД според избора на стратегия е представена на фигура 23. По този показател разликата между двете групи е значителна, което произлиза от следното: наличие на известен дял от пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия, които са стабилизирани и оставени без интервенция; по-голям процент интервенции върху LAD и наличие на PCI на венoзни графтове в същата група пациенти; част от пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия са насочени за (и е осъществена) оперативна реваскуларизация, докато при пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия този вид реваскуларизация не е прилаган.

### Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



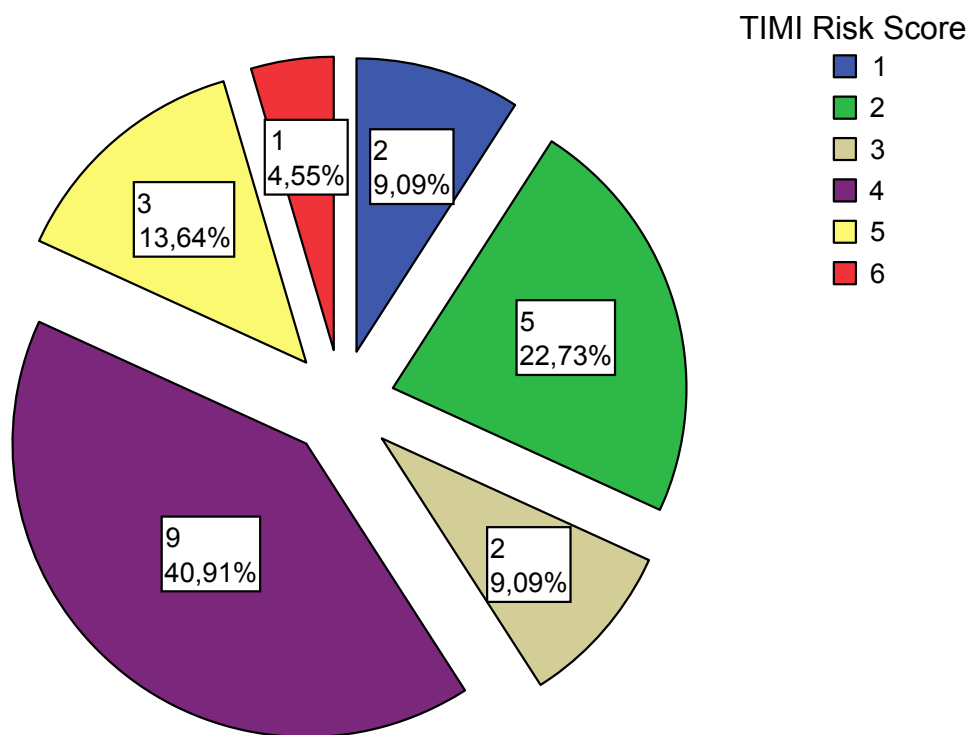
$p = 0.701$

### Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



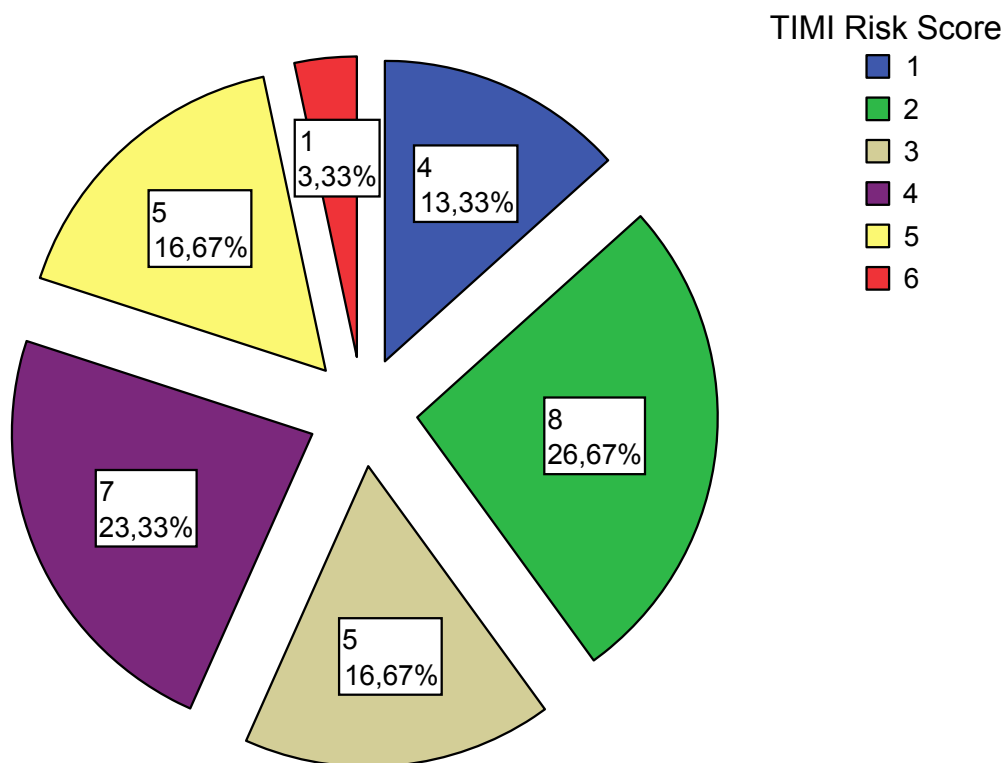
Фигура 19. Електрокардиографска находка при пациентите със ЗД, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

### Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



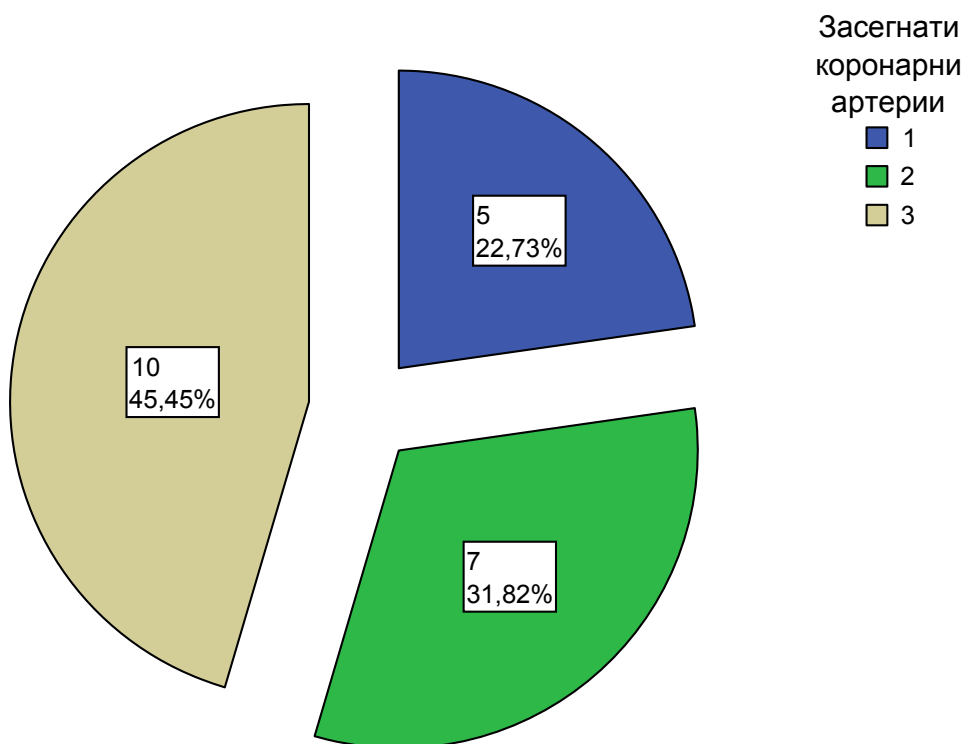
p = 0.818

### Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



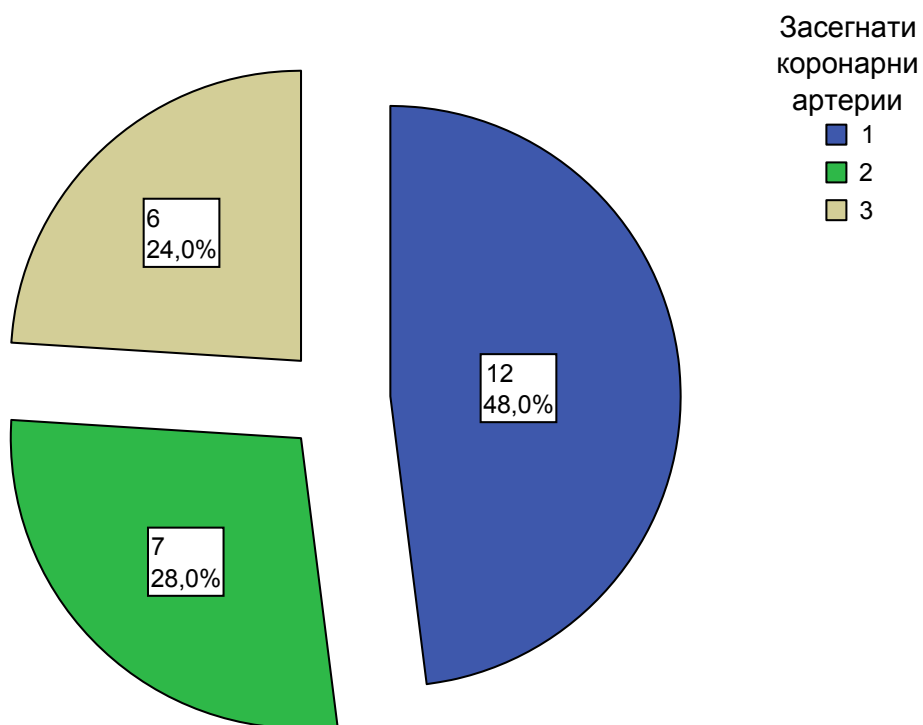
Фигура 20. Сравнение на разпределението по TIMI Risk Score според избора на стратегия при пациенти със ЗД

### Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



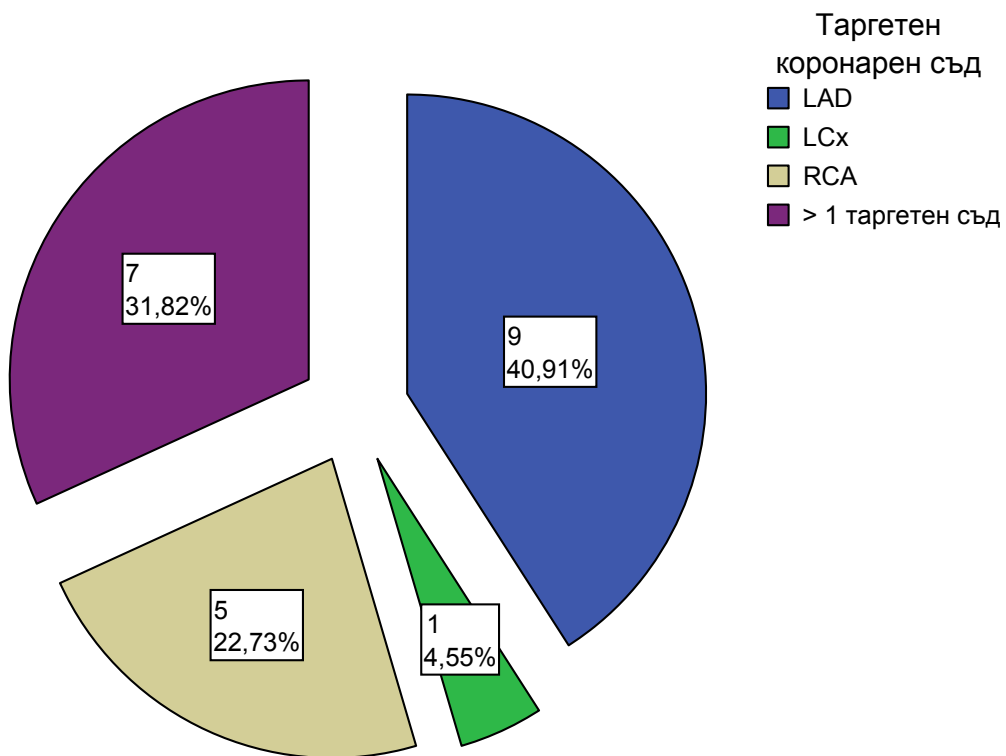
$p = 0.157$

### Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



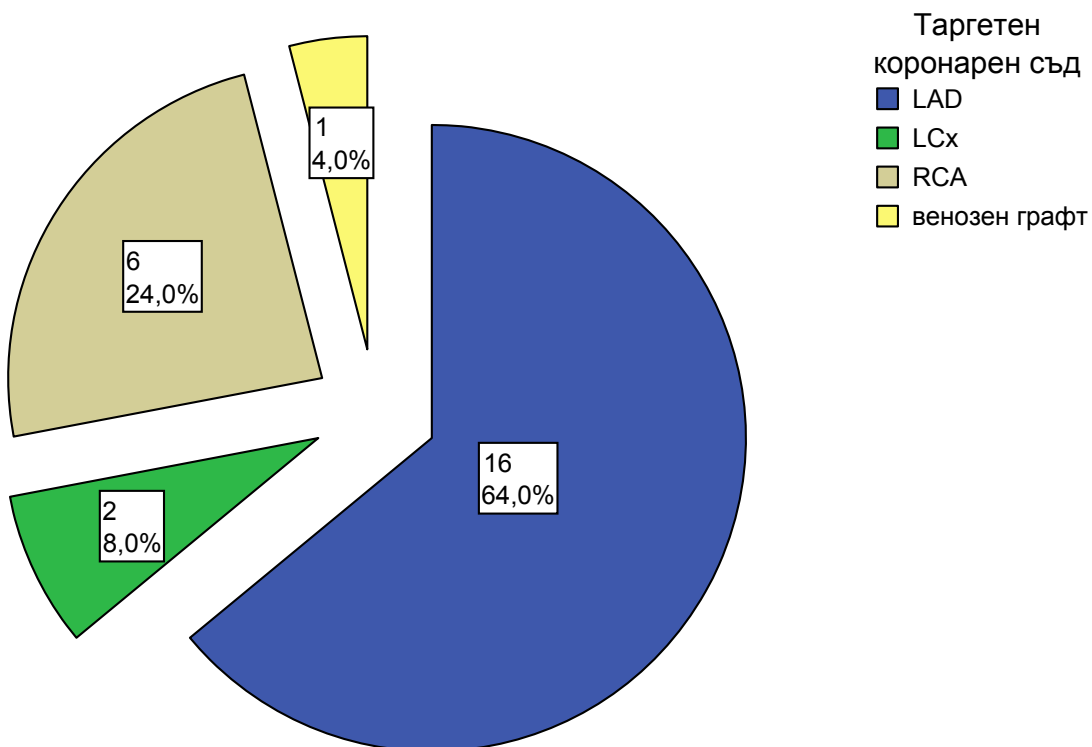
Фигура 21. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти със ЗД според избора на стратегия

### Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



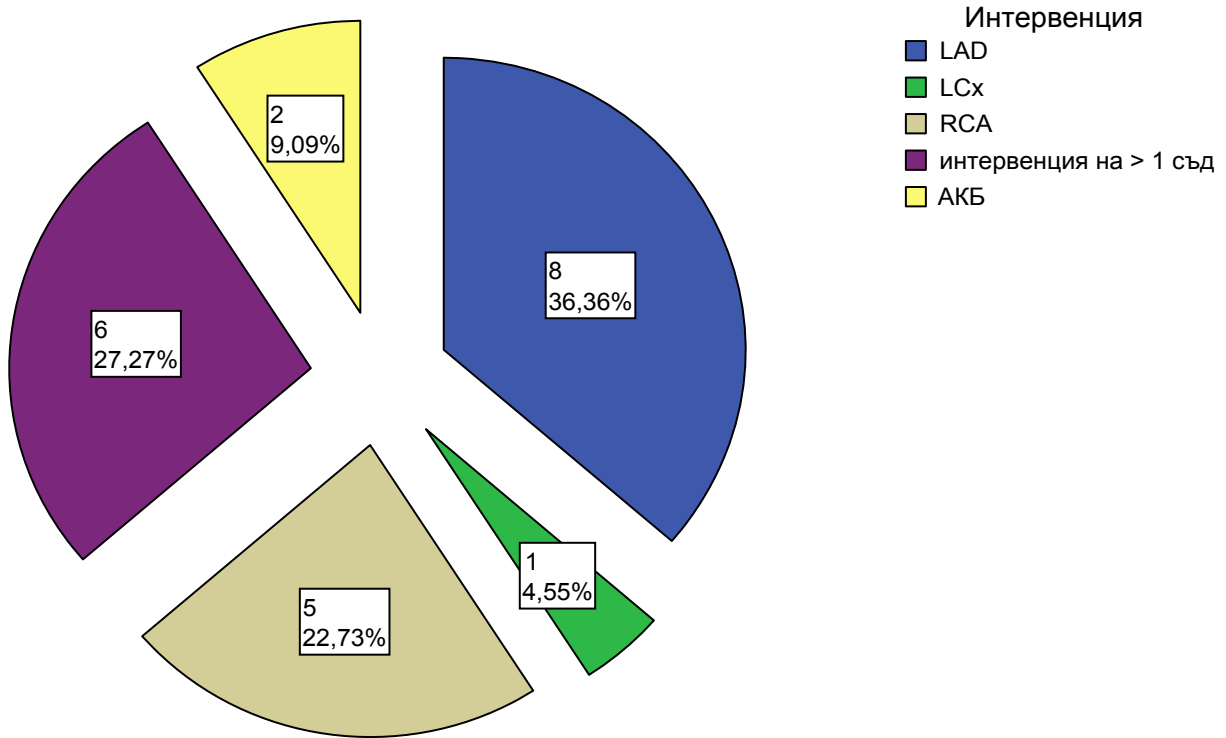
$p = 0.037$

### Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



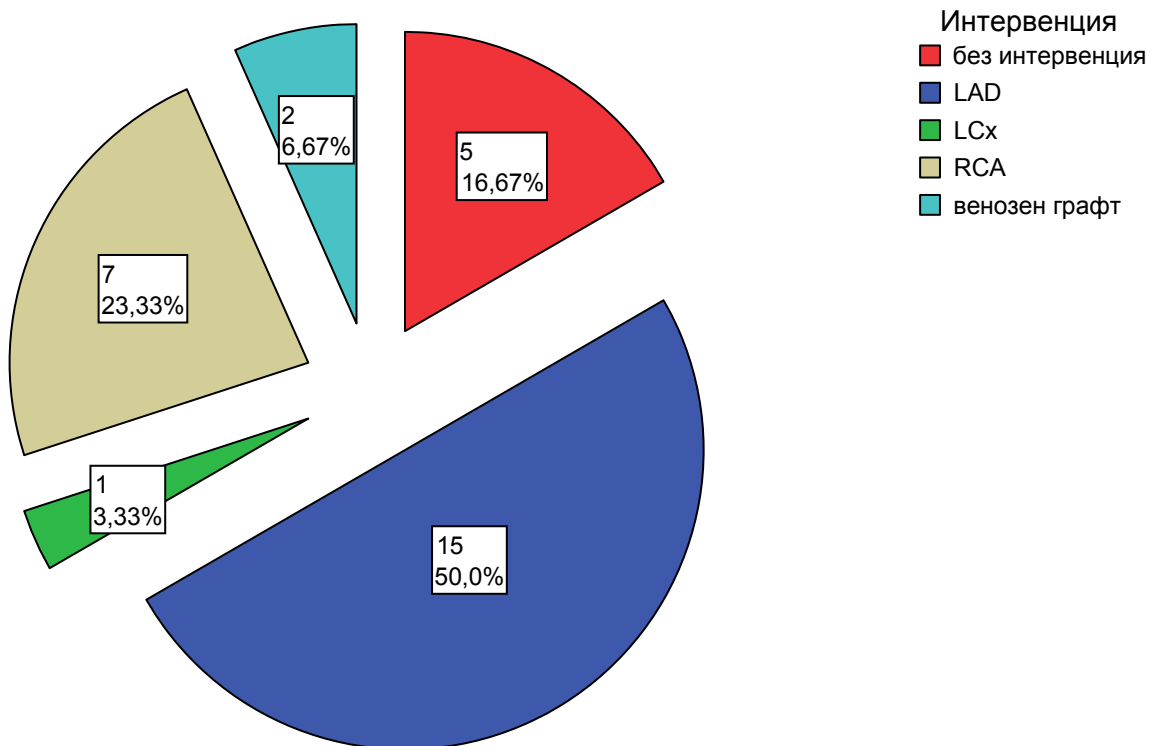
Фигура 22. Таргетен коронарен съд при пациенти със ЗД според избора на стратегия

### Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



$p = 0.011$

### Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



Фигура 23. Проведена коронарна интервенция при пациенти със ЗД според избора на стратегия

### 3.1.1.2. Проследяване на пациентите

Пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, са проследени за по-дълъг период от време ( $29.4 \pm 10.3$  месеца) в сравнение с пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия ( $21.4 \pm 15.5$  месеца) –  $p = 0.031$ .

#### 3.1.1.2.1. Проследяване до 30-ти ден

Процентното съотношение на пациентите със ЗД, при които е наблюдавано някое от търсените неблагоприятни сърдечно-съдови събития до края на първия месец след дехоспитализация, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 14.

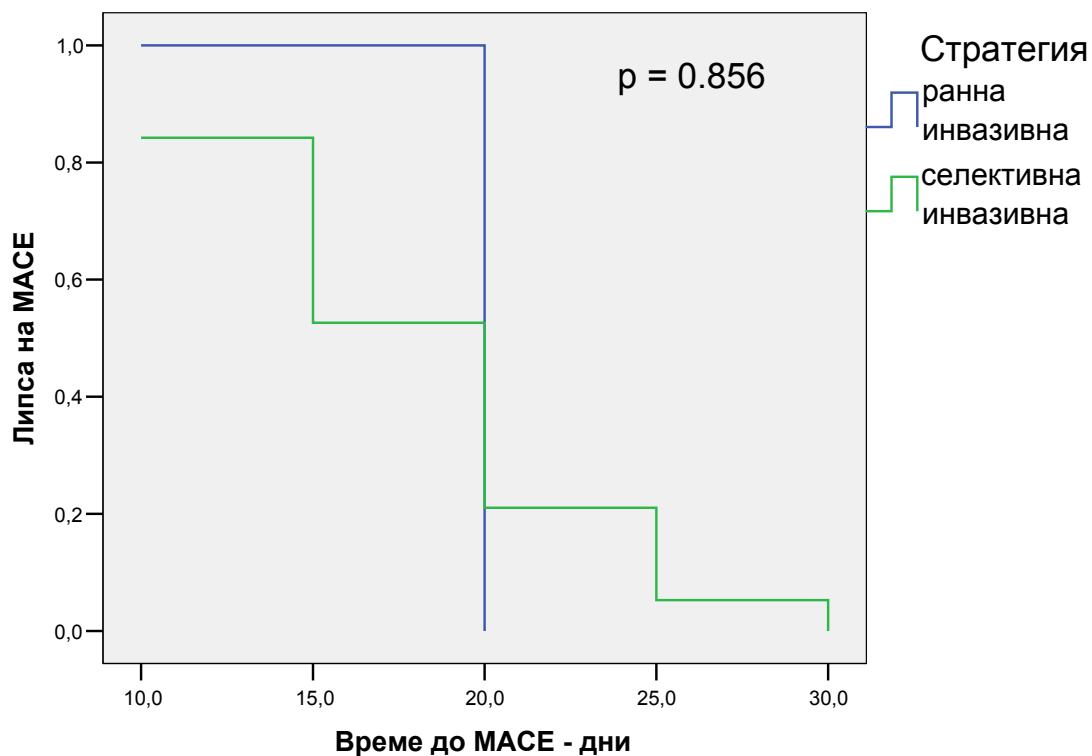
Таблица 14. Честота на МАСЕ при пациентите със ЗД до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

МАСЕ	Ранна инвазивна стратегия n = 22  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 30  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	1 (4.5%)	18 (60%)	< 0.001
Миокарден инфаркт	0	2 (6.67%)	0.502
Повторна хоспитализация	0	12 (40%)	0.001
СКАГ	0	12 (40%)	0.001
Коронарна интервенция	0	10 (33.3%)	0.003
Прояви на СН	0	2 (6.67%)	0.502
Мозъчен инсулт	0	0	-
Смъртност	0	0	-
Пациенти с МАСЕ	1 (4.5%)	19 (63.3%)	< 0.001

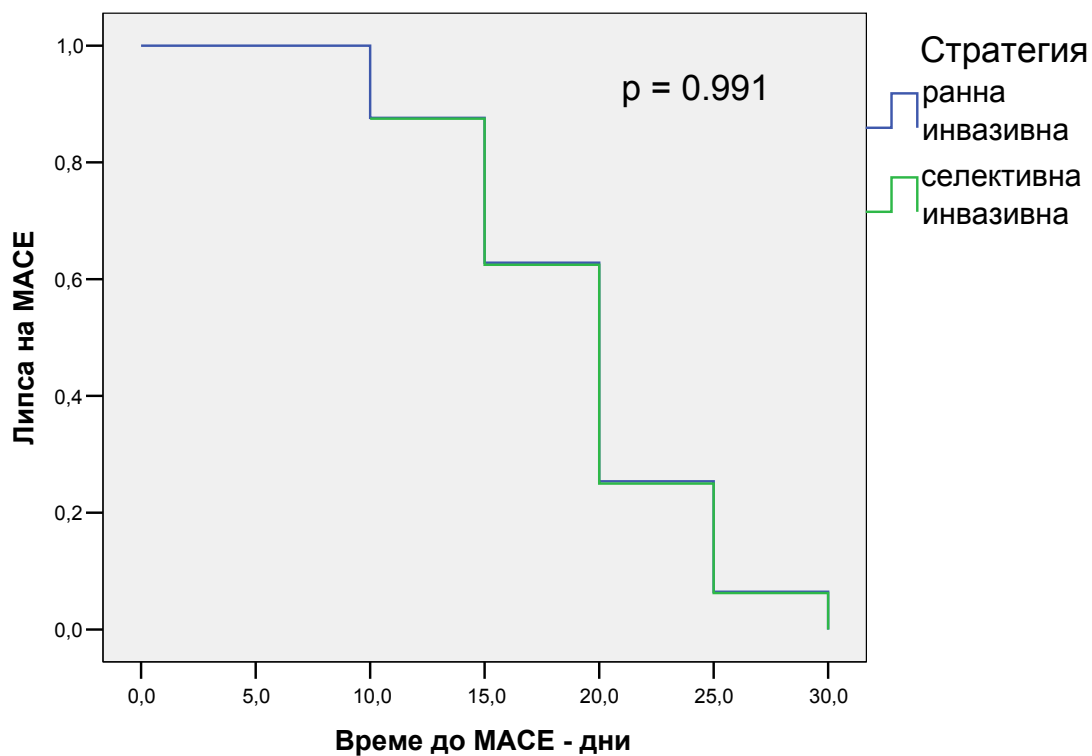
В периода на ранното проследяване при пациентите със ЗД се наблюдава значителна редуция на всички нежелани сърдечно-съдови събития при избор на ранна инвазивна стратегия. При този тип стратегия само един пациент (от проследени 22-ма) е претърпял МАСЕ (рецидив на стенокардия) в рамките на първия месец след дехоспитализация. За сравнение, при избор на селективна инвазивна стратегия МАСЕ е регистрирано при 19 пациенти, като при повечето от тях броят на нежеланите инциденти е повече от един (най-често комбинацията е: рецидив на стенокардия – повторна хоспитализация – СКАГ – интервенция).

Сравнение на времето до настъпване на МАСЕ при пациентите със ЗД в рамките на първия месец от проследяването и според избора на стратегия се проведе с помощта на Каплан-Майер кривите – фигура 24. Въпреки че честотата на МАСЕ е много по-ниска при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с тези, разпределени на селективна инвазивна стратегия, времето до настъпване на МАСЕ не се различава значимо между групите.

При отчитане влиянието на различни фактори с помощта на Кокс-регресионен анализ (фигура 25) отново се вижда, че времето до настъпване на МАСЕ при диабетиците в рамките на първия месец от проследяването не показва съществени различия според избора на стратегия.



Фигура 24. Каплан-Майер криви за МАСЕ до края на 30-тия ден при пациенти със ЗД според избора на стратегия.



Фигура 25. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на 30-тия ден при пациенти със ЗД според избора на стратегия.

### 3.1.1.2.2. Дългосрочно проследяване

Съотношението на пациентите със ЗД, при които е наблюдаван някакъв нежелан инцидент до края на периода на проследяване, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 15.

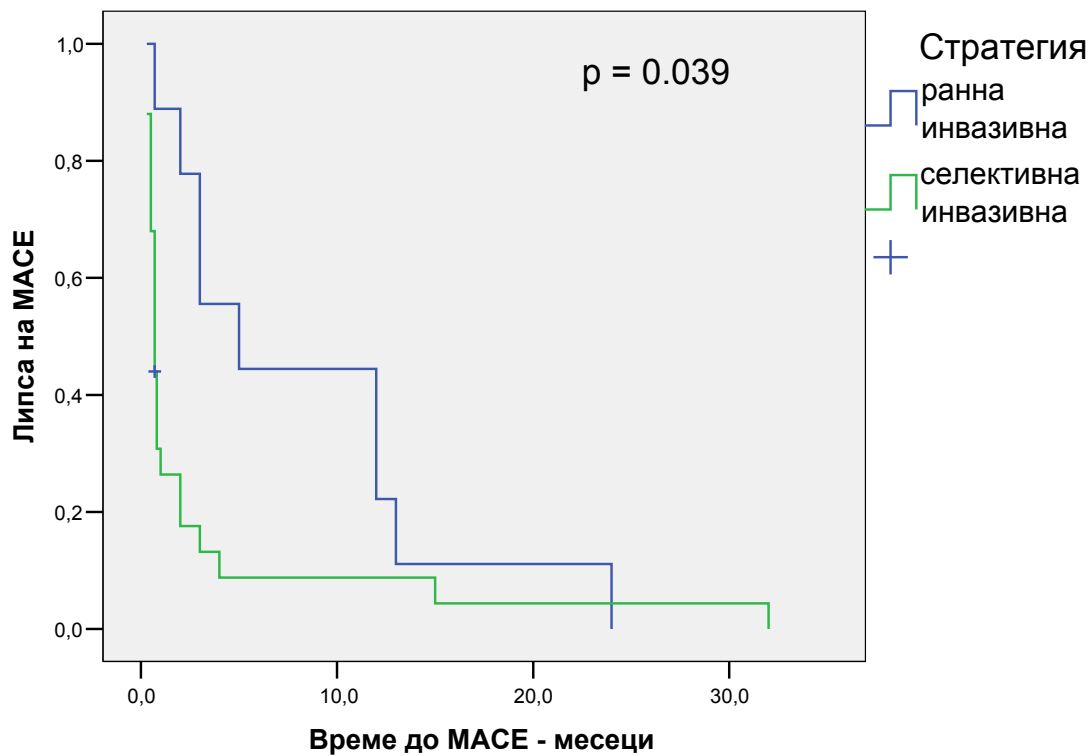
Таблица 15. Честота на МАСЕ при пациентите със ЗД до края на периода на проследяване според избора на стратегия

МАСЕ	Ранна инвазивна стратегия n = 22  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 30  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	8 (36.4%)	23 (76.7%)	<b>0.005</b>
Миокарден инфаркт	1 (4.6%)	6 (20%)	0.216
Повторна хоспитализация	5 (22.7%)	22 (73.3%)	<b>0.001</b>
СКАГ	5 (22.7%)	22 (73.3%)	<b>0.001</b>
Коронарна интервенция	4 (18.2%)	20 (66.7%)	<b>0.001</b>
Прояви на СН	5 (22.7%)	8 (26.7%)	1
Мозъчен инсулт	0	1 (3.3%)	1
Смъртност	1 (4.6%)	2 (6.7%)	1
Пациенти с МАСЕ	9 (40.9%)	24 (80%)	<b>0.008</b>

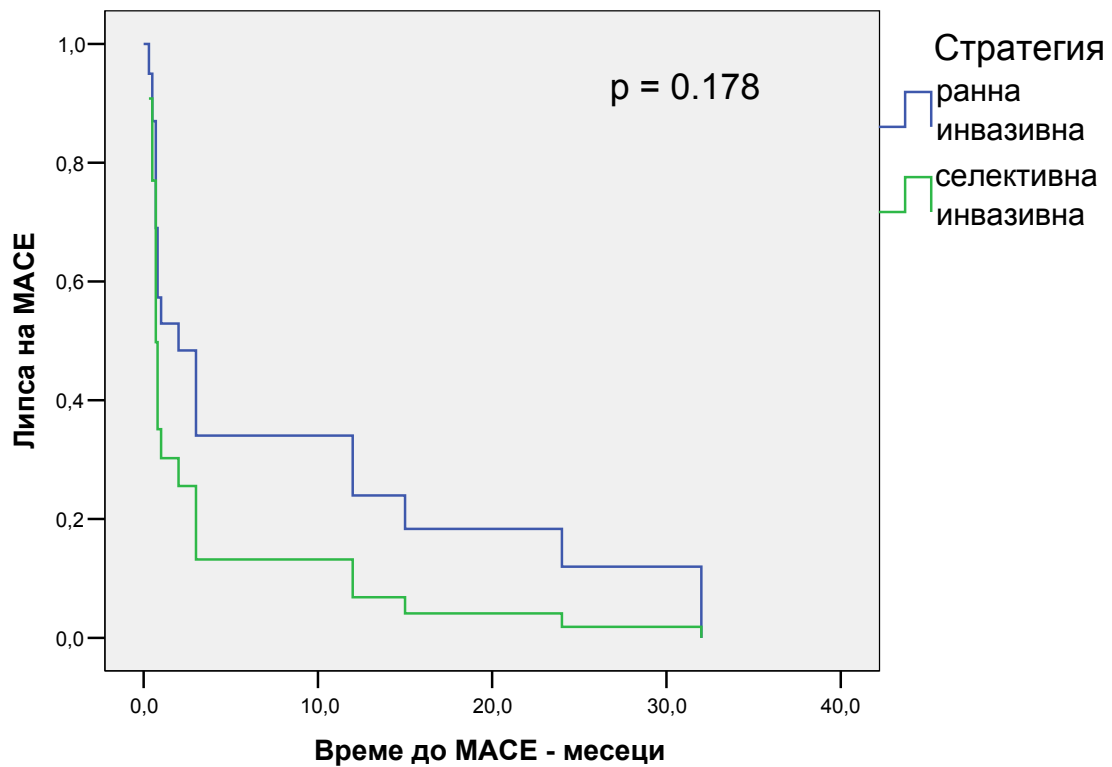
При дългосрочното проследяване, както и при едномесечното, пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия имат значително по-висока честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и интервенция в сравнение с пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия. Това води и до съответната разлика в честотата на МАСЕ – 80% от представителите на групата със селективна инвазивна стратегия претърпяват нежелан инцидент (като често подобни инциденти са повече от един на пациент), спрямо близо два пъти по-малко (41%) неблагоприятни събития при избор на ранна инвазивна стратегия.

При дългосрочното проследяване на пациентите със ЗД освен разлика в честотата на МАСЕ (както беше демонстрирано по-рано), се наблюдава също така и разлика във времето до настъпване на МАСЕ, като тук отново предимството е за пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия. Или, нежелани сърдечно-съдови инциденти настъпват както по-често, така и значимо по-рано в групата с избор на селективна инвазивна стратегия спрямо тази с ранна интервенция – фигура 26.

При отчитане влиянието на различни фактори с помощта на Кокс-регресионен анализ, обаче, посочената по-горе зависимост губи своята статистическа значимост – фигура 27. Така честотата на МАСЕ остава значимо по-висока при селективна спрямо ранна инвазивна стратегия, времето до настъпване на МАСЕ също остава по-кратко, но изборът на стратегия не е определящият фактор за разликата във времето до настъпване на МАСЕ между двете групи.



Фигура 26. Каплан-Майер криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти със ЗД според избора на стратегия.



Фигура 27. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти със ЗД според избора на стратегия.

Пациентите със ЗД представляват група с повишен сърдечно-съдов риск. Според ръководството на Европейското Кардиологично Дружество за поведение при ОКС без елевация на ST сегмента от 2011 година, наличието на ЗД на фона на НАП / NSTEMI налага провеждането на инвазивно изследване и евентуално реваскуларизация в рамките на първите 72 часа след хоспитализация дори и при липсата на динамика в ST сегмента или позитивиране на маркерите за миокардна некроза. Тези препоръки са на базата на резултатите от редица клинични проучвания, които показват значителна редукция на риска при диабетиците, свързано с приложението на ранна инвазивна стратегия.

Напълно в съгласие с изложеното, настоящото изследване намира изразена полза от приложението на ранна инвазивна стратегия при пациентите със ЗД, както в рамките на първия месец след изписването, така и при дългосрочно проследяване.

### 3.1.2. Пациенти без захарен диабет

#### 3.1.2.1. Изходни характеристики в изследваните групи

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания при пациентите без ЗД, разделени според избора на стратегия, са представени в таблица 16.

Таблица 16. Обща характеристика при пациентите без ЗД според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 54	Селективна инвазивна стратегия n = 72	Статистическа значимост (p)
Възраст – средна стойност ± СО	61.1 (± 12.3)	62.1 (± 11.7)	0.653
Жени – брой (%)	11 (20.4%)	27 (37.5%)	<b>0.05</b>
АХ – брой (%)	49 (90.7%)	63 (87.5%)	0.776
Дислипидемия – брой (%)	51 (94.4%)	46 (63.9%)	<b>&lt; 0.001</b>
ИТМ – средна стойност ± СО	28.3 (± 7.1)	28.7 (± 5.6)	0.84
Пушачи – брой (%)	27 (50%)	31 (43.1%)	0.474
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	30 (55.6%)	19 (26.4%)	<b>0.002</b>
Преживян МИ – брой (%)	26 (48.1%)	31 (43.1%)	0.592
Проведена ПКИ – брой (%)	15 (27.8%)	13 (18.1%)	0.203
Анамнеза за СН – брой (%)	7 (13%)	4 (5.6%)	0.203
Известна МСБ – брой (%)	6 (11.1%)	8 (11.1%)	1

От таблицата се вижда, че пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, са по-често мъже, с по-висок процент на дислипидемия и фамилна анамнеза за ранна ИБС, т.е. те представляват една по-рискова група в сравнение с пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия.

Клиничните характеристики при пациентите без ЗД според избора на стратегия са сравнени в таблица 17. Двете групи пациенти се различават помежду си по следните параметри: предшестващият прием на аспирин е по-чест при пациенти на селективна инвазивна стратегия; стойностите на тропонин I са по-високи в групата с избор на ранна инвазивна стратегия, докато стойностите на СРК – при пациенти, разпределени на селективна инвазивна стратегия; TIMI Risk Score е по-висок в групата на ранна инвазивна стратегия.

Таблица 17. Клинични характеристики при пациентите без ЗД според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 54	Селективна инвазивна стратегия n = 72	Статистическа значимост (p)
Стенокардия 24 ч преди хоспитализация – брой (%)	20 (37%)	24 (33.3%)	0.708
Предшествващ прием на Аспирин – брой (%)	32 (59.3%)	57 (79.2%)	<b>0.018</b>
СРК – медиана (25-75 перс)	88 (48.3-160.3)	128 (89.8-212.5)	<b>0.002</b>
МВ – медиана (25-75 перс)	13 (11-20.5)	14.5 (10-26)	0.318
Троп I – медиана (25-75 перс)	0.035 (0.012-0.279)	0.01 (0.02-0.044)	<b>0.005</b>
БН – брой (%)	14 (25.9%)	9 (12.5%)	0.064
Креатинин (μmol/l) – медиана (25-75 перс)	86 (72-107.3)	90 (78-100.8)	0.507
GRACE – средна стойност ± CO	121.1 (± 42.7)	111.6 (± 28.3)	0.582
TIMI Risk Score – медиана (25-75 перс)	3 (2-4)	2 (2-3)	<b>0.002</b>
Риск от голямо кървене (%) – средна стойност ± CO	5.2 (± 3.5)	4.9 (± 4.2)	0.084
ОКС:			0.266
НАП – брой (%)	30 (55.6%)	48 (66.7%)	
NSTEMI – брой (%)	24 (44.4%)	24 (33.3%)	

Изходните ЕКГ данни при пациентите без ЗД в двете изследвани групи са представена на фигура 28. От фигурата става ясно, че пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия не се различават по изходната си електрокардиографска находка.

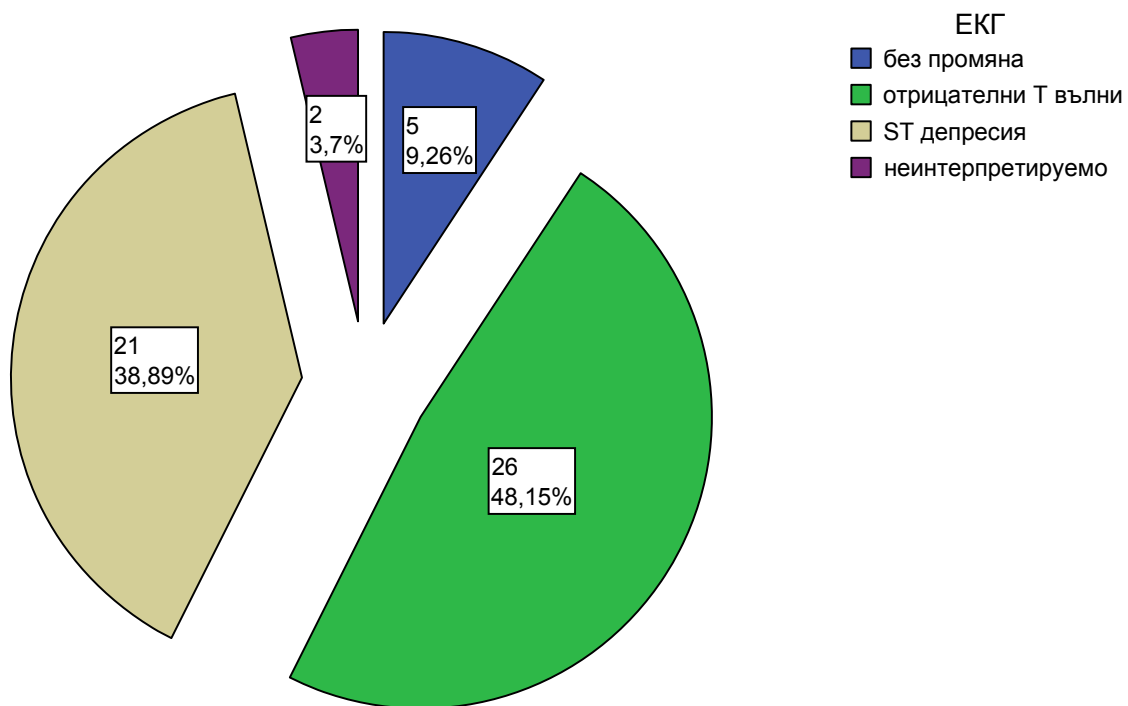
Разпределението на TIMI Risk Score в двете групи пациенти е представено на фигура 29. Както таблично представените данни от Mann-Whitney U теста за независими променливи (табл. 17), така Chi-Square статистика, представена на фигурата, показват, че разпределението на пациентите според TIMI Risk Score е по-неблагоприятно в подгрупата с избор на ранна инвазивна стратегия, с по-голям процент от пациентите попадащи в по-високо рисковите групи, в сравнение с пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия.

Прилаганата медикаментозната терапия по време на хоспитализация при пациентите без ЗД според избора на стратегия е представена в таблица 18. Пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, е по-вероятно да приемат бета-блокери, клопидогрел и фибрат в сравнение с тези, останали на селективна инвазивна стратегия. При последната група пациенти приложението на нитрат е по-често, което е обяснимо, предвид опита за стабилизация на състоянието при тези пациенти преди избора на консервативно или инвазивно поведение.

Сравнението по брой на засегнатите коронарни артерии при пациентите без ЗД според избора на стратегия е представено на фигура 30. Двете групи пациенти се различават значимо по този критерий с по-голям процент едноклоново коронарно засягане при пациенти, разпределени на селективна инвазивна стратегия, и повече пациенти с триклонова коронарна болест в групата с избор на ранна инвазивна стратегия.

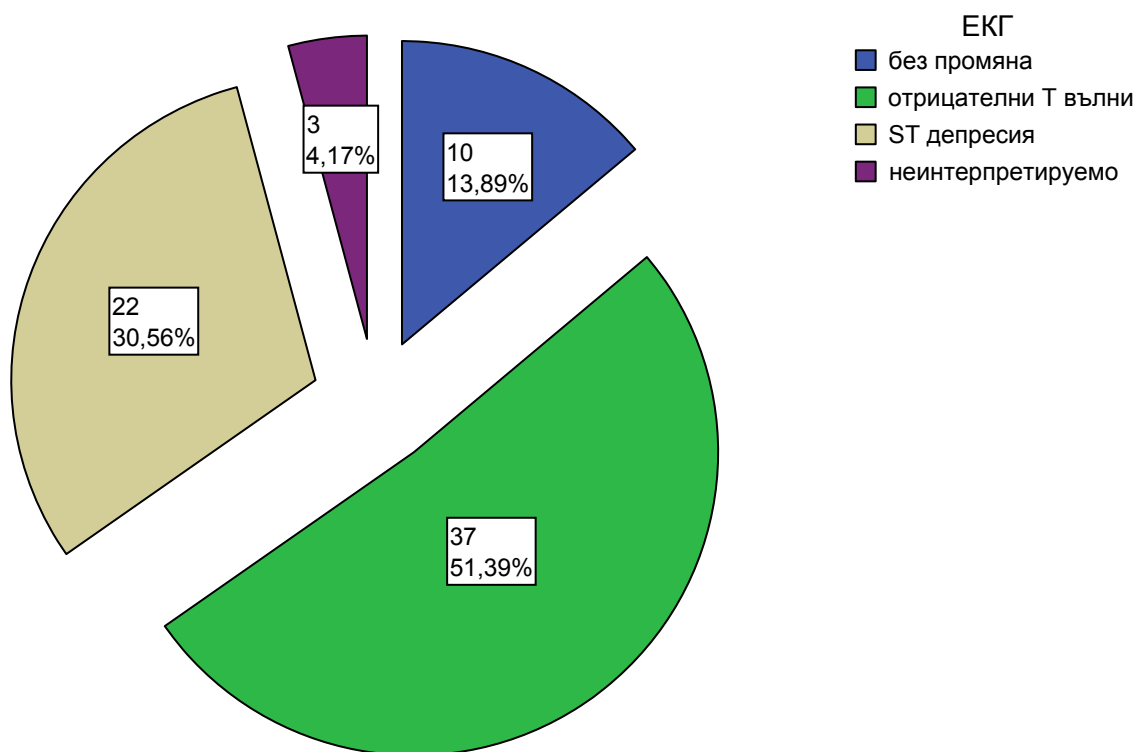
Разпределението на пациентите според таргетния коронарен съд в двете групи е показано и съответно сравнено на фигура 31. Както се вижда от фигурата пациентите не се различават помежду си по разпределение на таргетния коронарен съд.

### Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



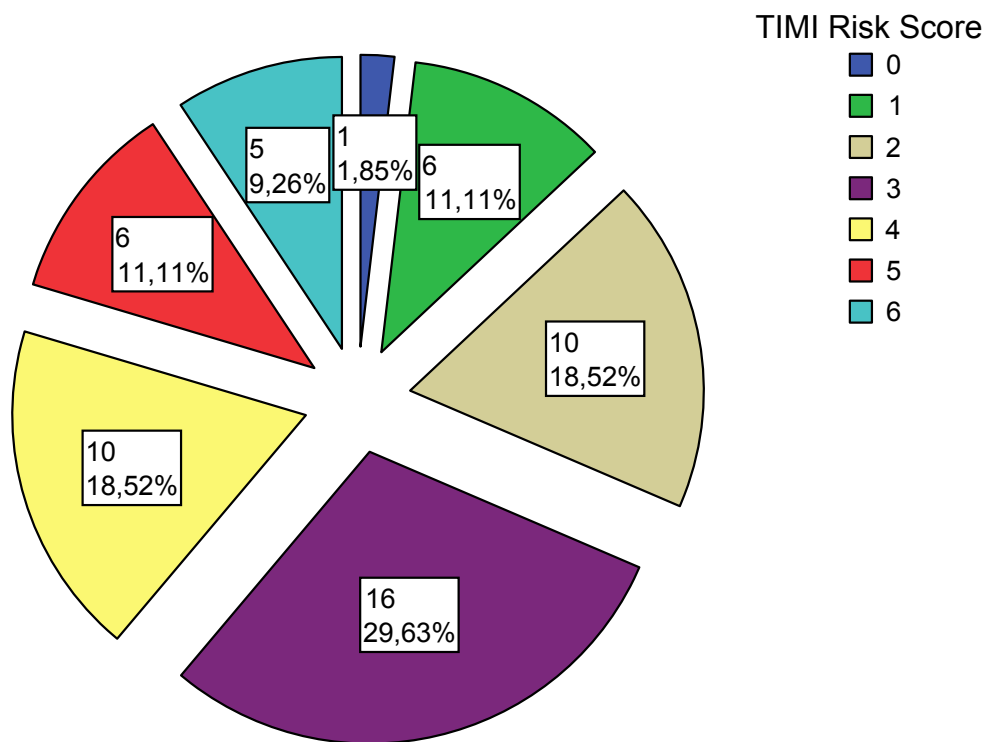
$p = 0.737$

### Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



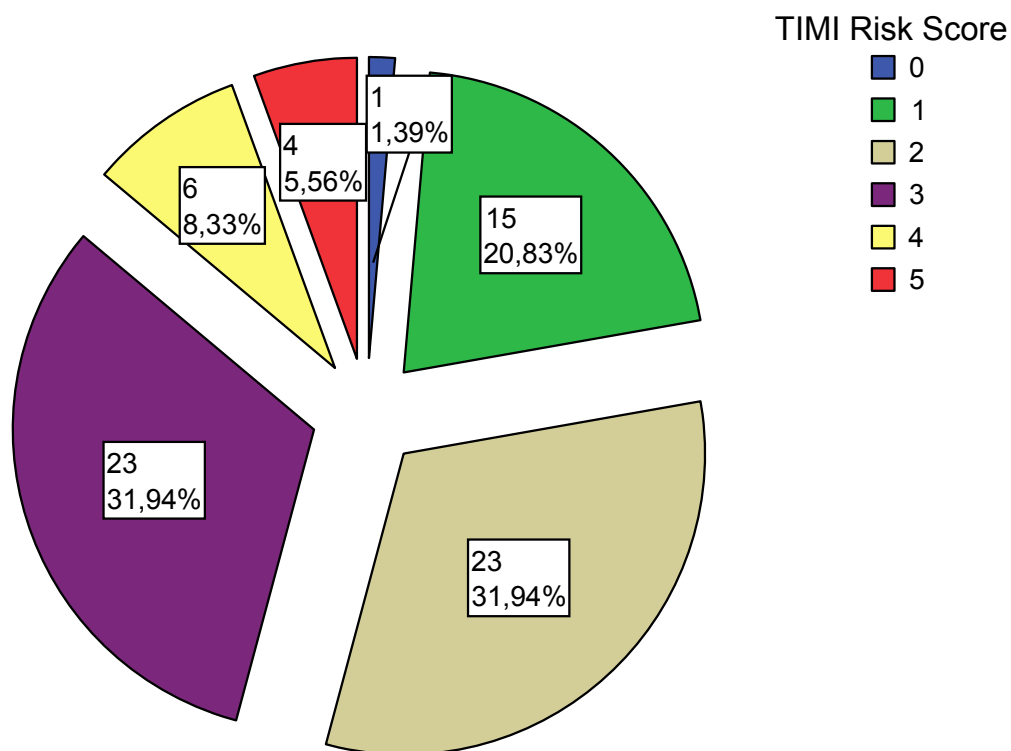
Фигура 28. Електрокардиографска находка при пациентите без ЗД, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

**Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия**



$p = 0.026$

**Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия**



Фигура 29. Сравнение на разпределението по TIMI Risk Score според избора на стратегия при пациенти без ЗД

Таблица 18. Фармакологично лечение при пациенти без ЗД

МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 54	Селективна инвазивна стратегия n = 72	Статистическа значимост (p)
Бета-блокери – брой (%)	51 (94.4%)	58 (80.6%)	<b>0.033</b>
АСЕ инхибитор – брой (%)	47 (87%)	52 (72.2%)	0.051
Ангиотензин-рецепторен блокери – брой (%)	2 (3.7%)	10 (13.9%)	0.068
Калциев антагонисти – брой (%)	12 (22.2%)	21 (29.2%)	0.419
Нитрат – брой (%)	14 (25.9%)	45 (62.5%)	<b>&lt; 0.001</b>
Аспирин – брой (%)	52 (96.3%)	69 (95.8%)	1
Клопидогрел – брой (%)	50 (92.6%)	43 (59.7%)	<b>&lt; 0.001</b>
ГРПbIIIa – брой (%)	7 (13%)	3 (4.2%)	0.097
НМХ – брой (%)	52 (96.3%)	70 (97.2%)	0.874
Статин – брой (%)	49 (90.7%)	58 (80.6%)	0.136
Фибрат – брой (%)	5 (9.3%)	0	<b>0.013</b>

Проведената интервенция при пациентите без ЗД според избора на стратегия е представена на фигура 32. По този показател двете групи пациенти се различават значимо помежду си като разликата произтича основно от по-големия брой пациенти без интервенция или с оперативна реваскуларизация в групата с избор на селективна инвазивна стратегия.

При обобщение на изложеното може да се каже, че пациентите без ЗД, разделени на подгрупи в зависимост от проведената стратегия, показват някои различия в изходните характеристики на групите, които в общи линии повтарят тези в общата популация – отделни показатели на по-висок риск при болните без ЗД, разпределени на ранна инвазивна стратегия, вероятно компенсирани в известна степен от по-правилната медикаментозна терапия (в случая значително по-висока честота на прием на clopidogrel) в тази група.

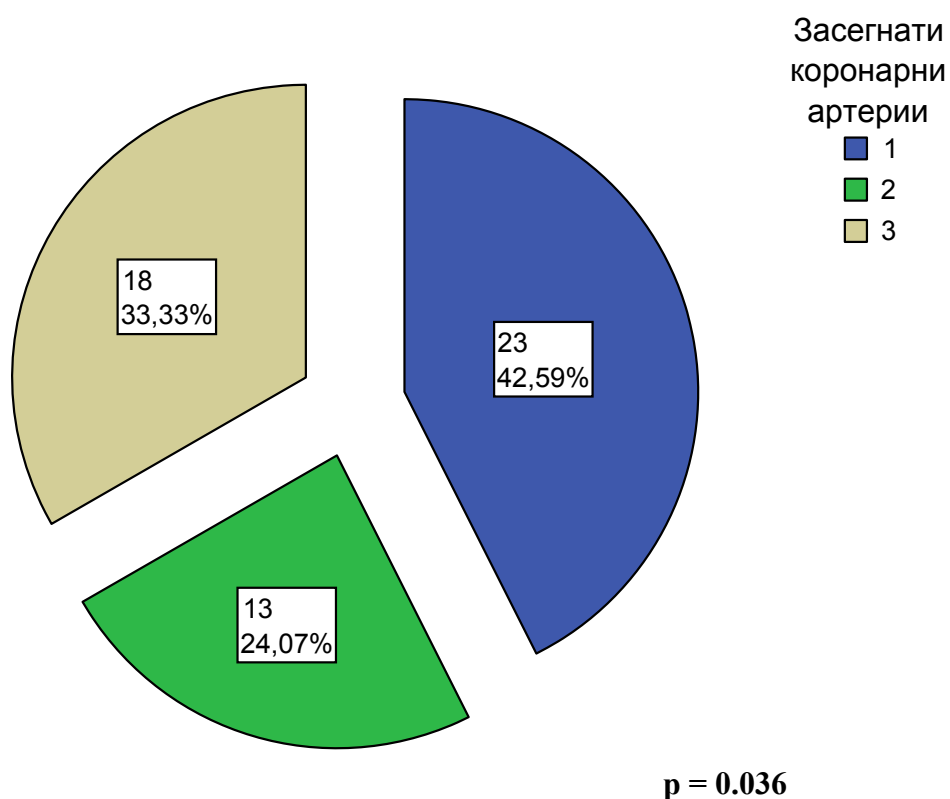
### 3.1.2.2. Проследяване на пациентите

При пациентите без ЗД, както и при диабетиците, проследяването е по-дълго на фона на ранна инвазивна стратегия (26, 20.8-37 месеца) в сравнение с пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия (10, 5-29.8 месеца) –  $p < 0.001$ .

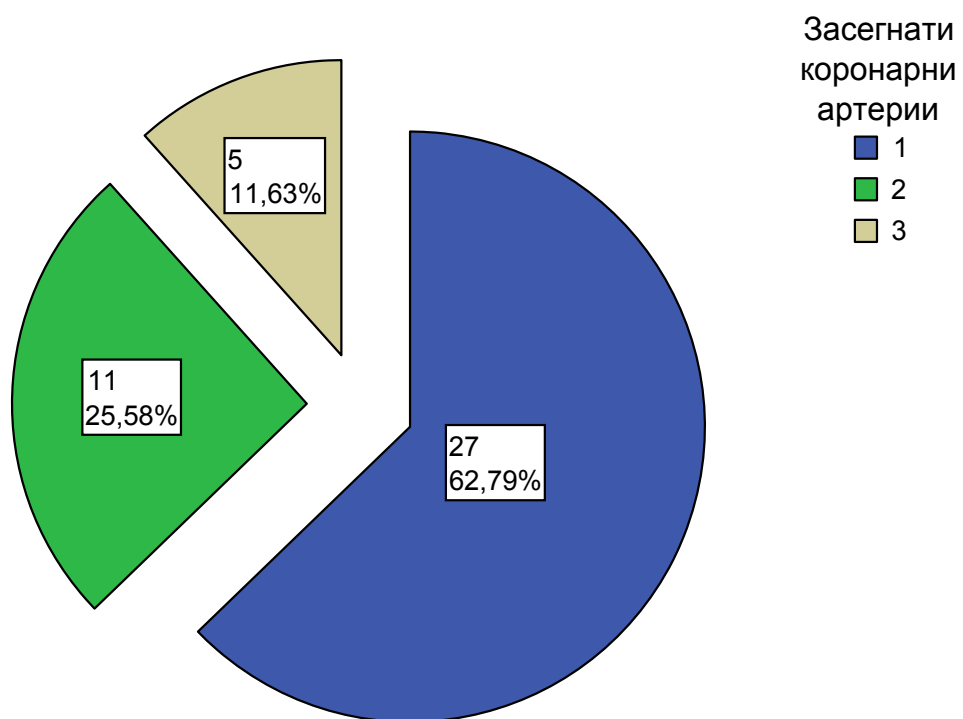
#### 3.1.2.2.1. Проследяване до 30-ти ден

Разпределението на пациентите без ЗД, при които е регистриран нежелан сърдечно-съдов инцидент до края на първия месец след дехоспитализация, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 19. Честотата на МАСЕ до 30-тия ден след дехоспитализация не се различава значимо между двете групи пациенти.

### Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия

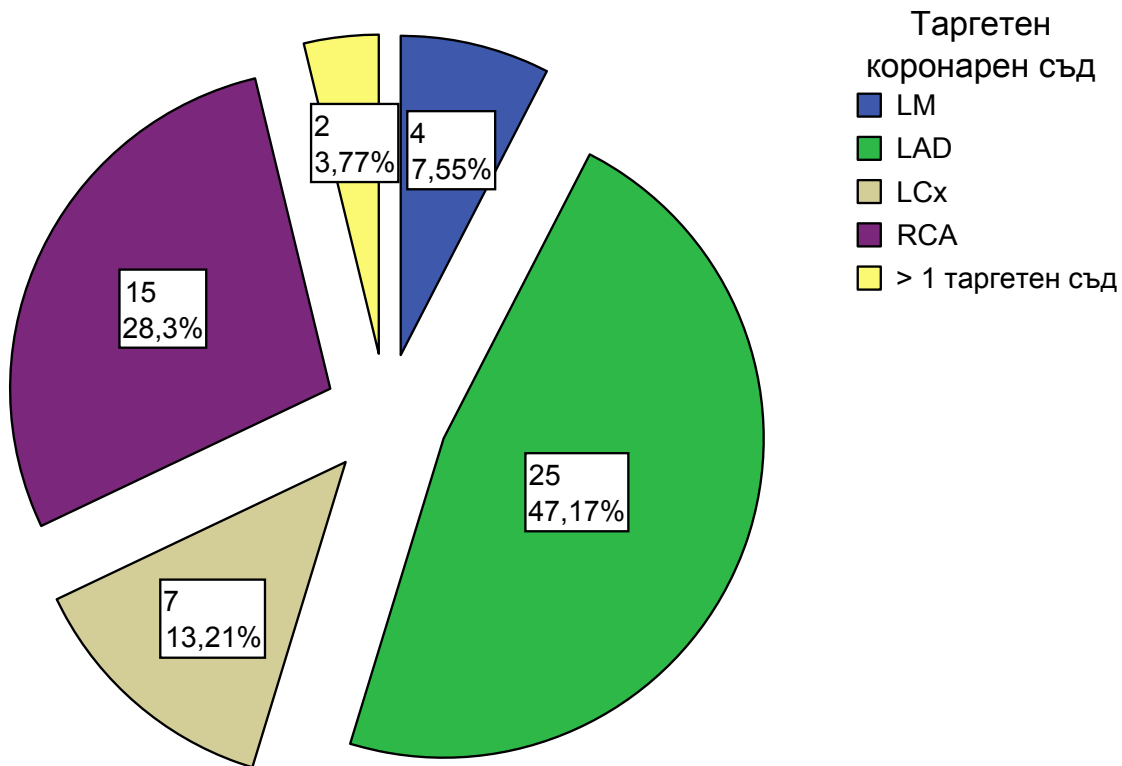


### Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



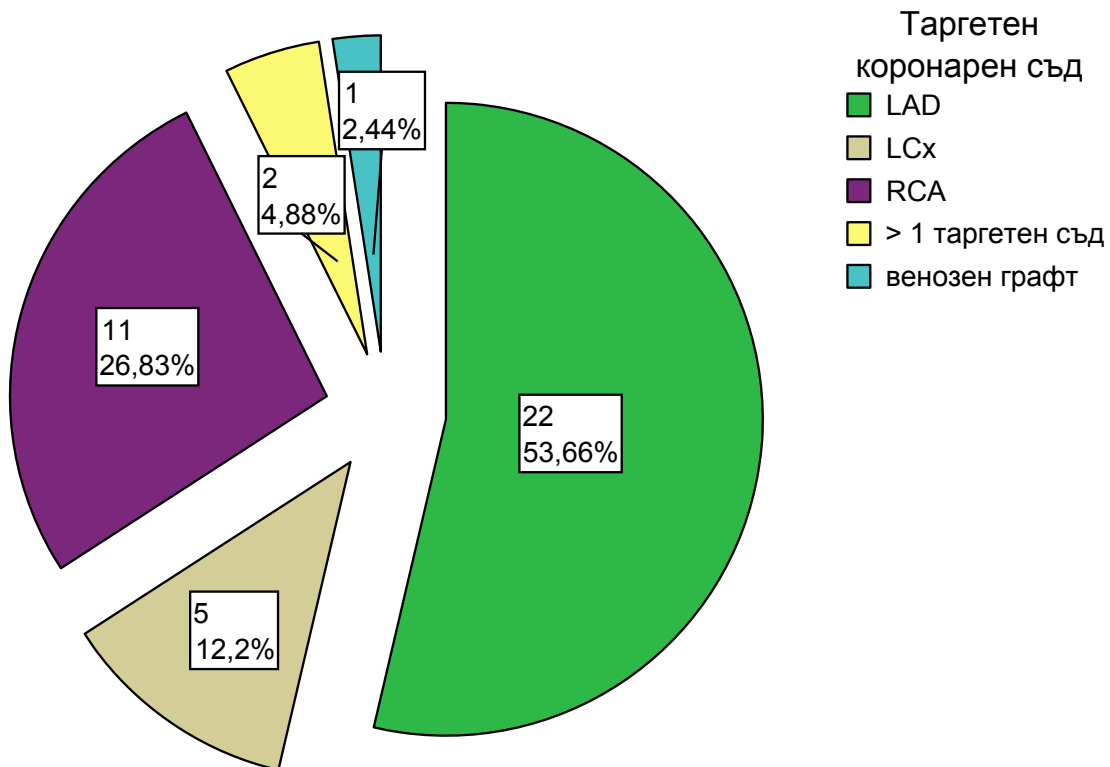
Фигура 30. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти без ЗД според избора на стратегия

### Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



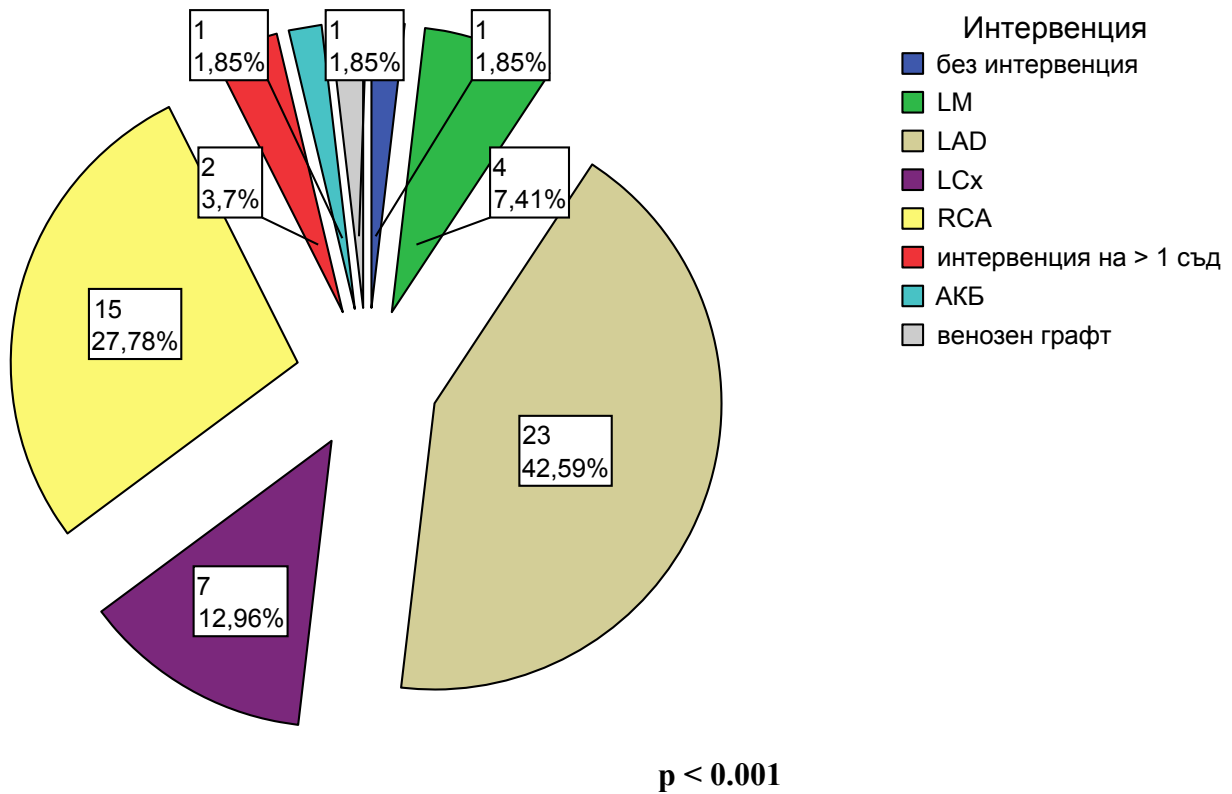
p = 0.456

### Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия

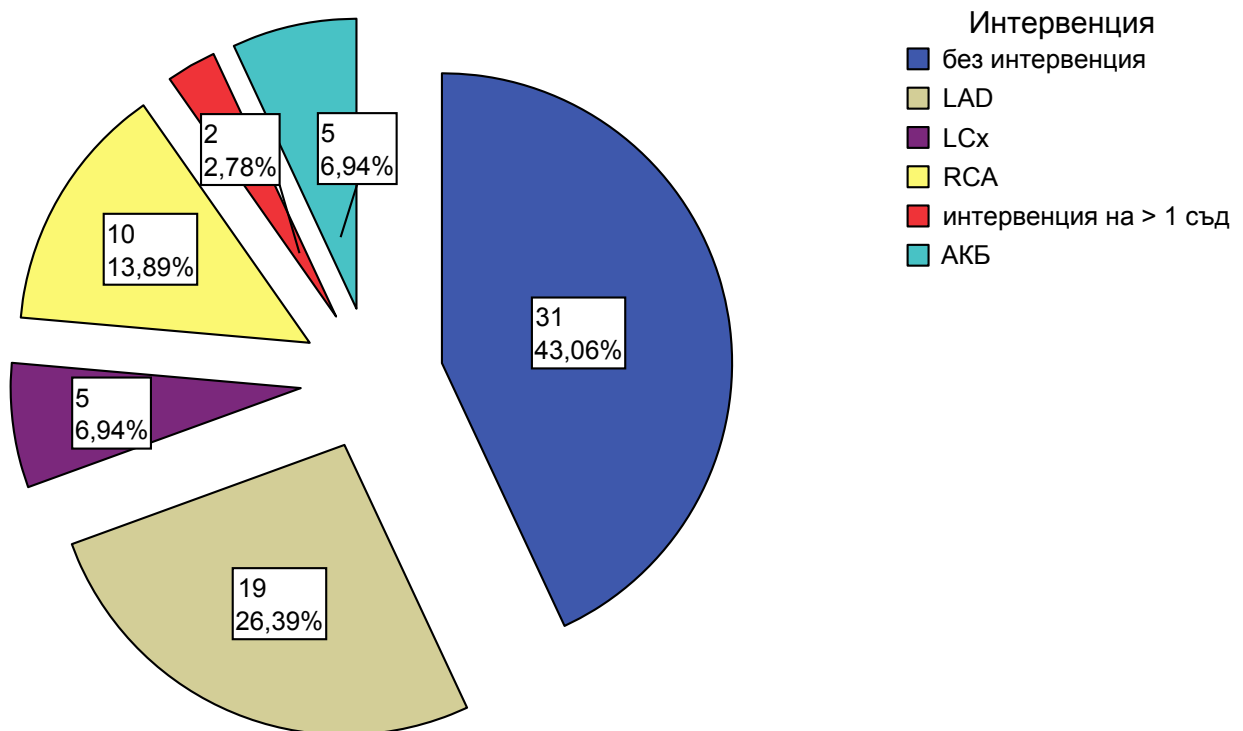


Фигура 31. Таргетен коронарен съд при пациенти без ЗД според избора на стратегия

### Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



### Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



Фигура 32. Проведена коронарна интервенция при пациенти без ЗД според избора на стратегия

Таблица 19. Честота на MACE при пациентите без ЗД до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

MACE	Ранна инвазивна стратегия n = 54  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 72  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	4 (7.4%)	10 (13.9%)	0.391
Миокарден инфаркт	0	0	-
Повторна хоспитализация	4 (7.4%)	6 (8.3%)	1
СКАГ	4 (7.4%)	5 (6.9%)	1
Коронарна интервенция	4 (7.4%)	5 (6.9%)	1
Прояви на СН	1 (1.9%)	2 (2.8%)	1
Мозъчен инсулт	0	0	-
Смъртност	0	0	-
Пациенти с MACE	5 (9.3%)	11 (15.3%)	0.42

Не се наблюдава също така и разлика във времето до настъпване на MACE в хода на ранното проследяване при пациентите без ЗД според избора на стратегия, както преди, така и след отчитане влиянието на различни фактори това време с помощта на Кокс-регресионен анализ – фигура 33 и 34.

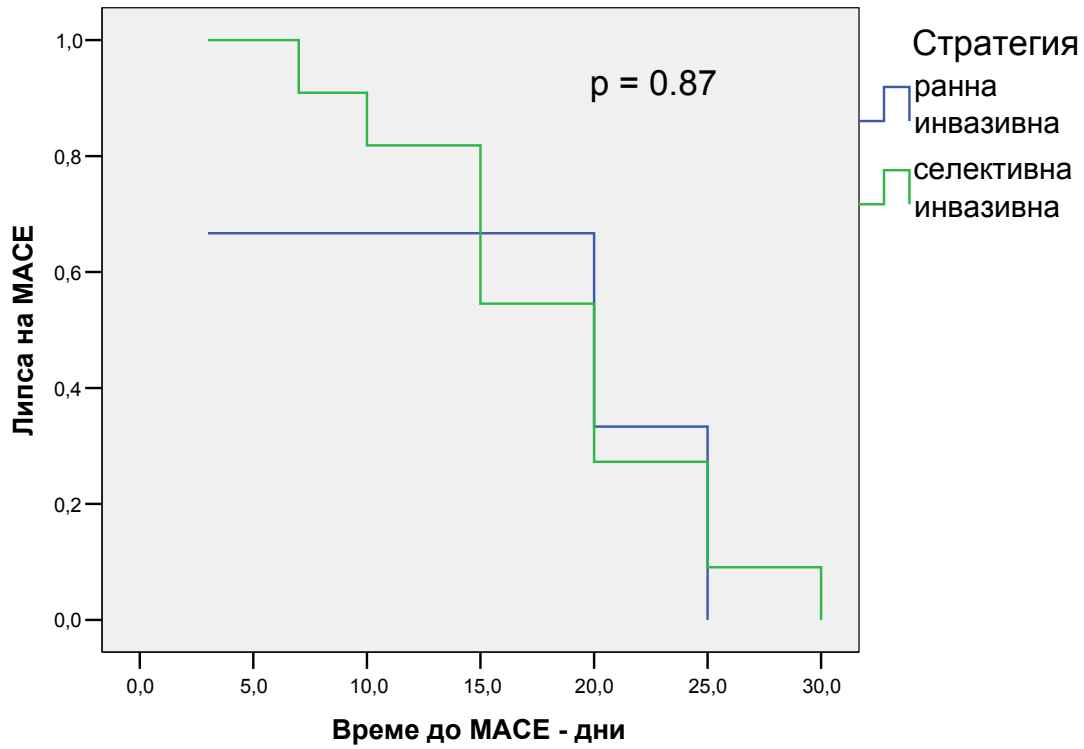
#### 3.1.2.2.2. Дългосрочно проследяване

Съотношението на пациентите без ЗД, при които е наблюдавано неблагоприятно сърдечно-съдово събитие до края на периода на проследяване, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 20. Според резултатите, представени в таблицата, пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия не се различават значимо помежду по честота на наблюдаваните нежелани сърдечно-съдови събития при дългосрочното проследяване.

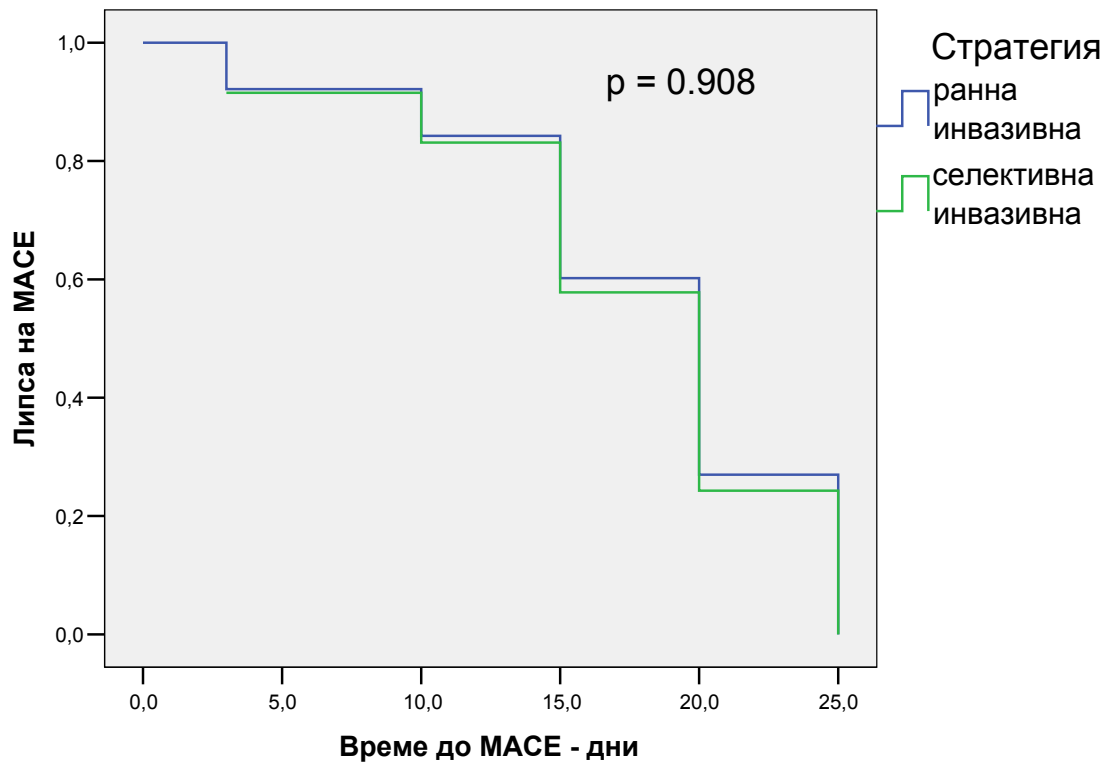
Въпреки липсата на разлика в честота на MACE между двете групи пациенти на фона на липса на ЗД и до края на периода на проследяване, времето до настъпване на някакво нежелано събитие показва разлика според избора на стратегия в полза на пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия – Каплан-Майер криви за преживяемост – фигура 35. От графиката се вижда, че в групата с избор на селективна инвазивна стратегия сърдечно-съдовите инцидентни настъпват по-рано в сравнение с тази на ранна инвазивна стратегия.

При отчитане влиянието на различни потенциално определящи времето до настъпване на MACE фактори, посочената по-горе зависимост губи своята статистическа зависимост – т.е. по-краткото време до настъпване на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие при пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия спрямо тези с избор на ранна инвазивна стратегия, не се определя единствено и само от избора на поведение – Кокс-регресионен анализ на фигура 36.

В заключение може да се каже, че в групата без ЗД ранната инвазивна стратегия не показва предимство пред селективната инвазивна стратегия. Това още веднъж подчертава необходимостта от стратификация на риска при пациентите с ОКС без елевация на ST сегмента и определяне на терапевтичното поведение именно на базата на тази ранна рискова оценка.



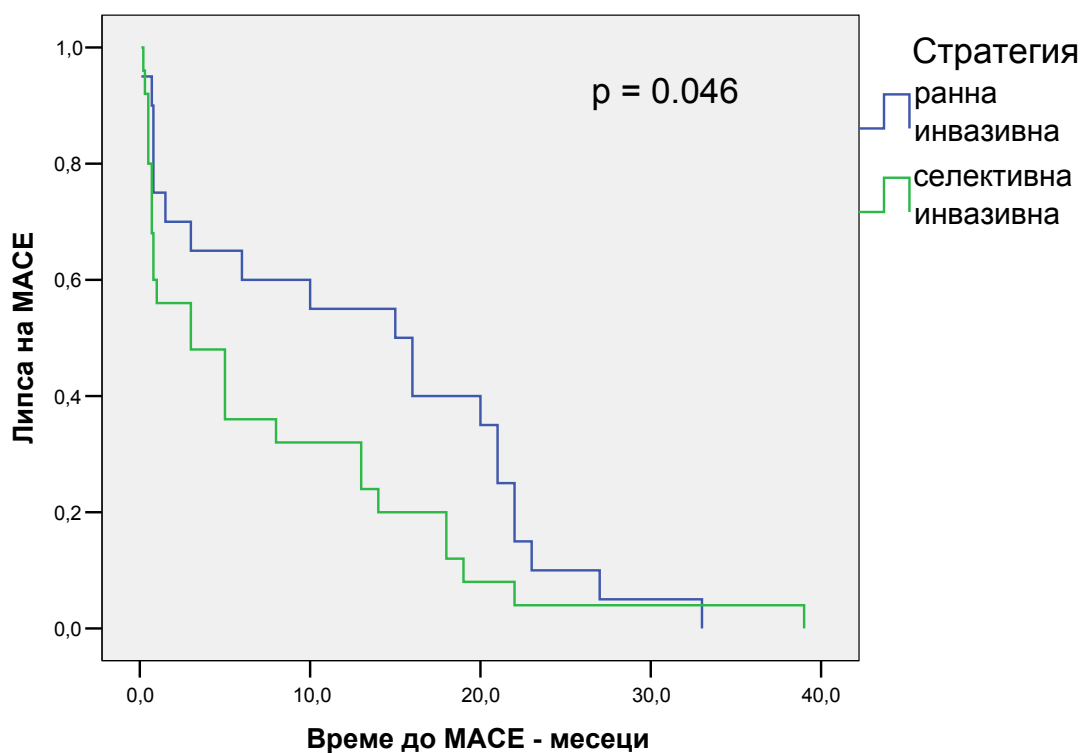
Фигура 33. Каплан-Майер криви за МАСЕ до края на 30-тия ден при пациенти без ЗД според избора на стратегия.



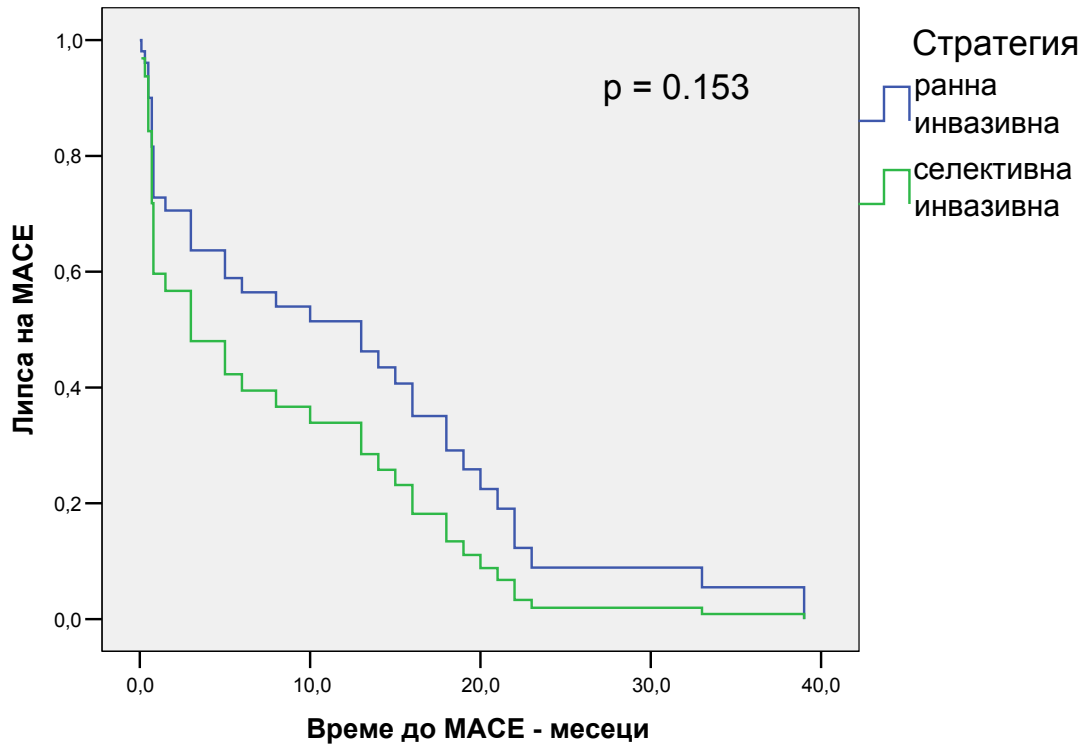
Фигура 34. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на 30-тия ден при пациенти без ЗД според избора на стратегия.

Таблица 20. Честота на MACE при пациентите без ЗД до края на периода на проследяване според избора на стратегия

MACE	Ранна инвазивна стратегия n = 54  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 72  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	12 (22.2%)	22 (30.6%)	0.319
Миокарден инфаркт	1 (1.9%)	6 (8.3%)	0.237
Повторна хоспитализация	17 (31.5%)	19 (26.4%)	0.555
СКАГ	11 (20.4%)	17 (23.6%)	0.829
Коронарна интервенция	11 (20.4%)	17 (23.6%)	0.829
Прояви на СН	6 (11.1%)	6 (8.3%)	0.17
Мозъчен инсулт	6 (11.1%)	3 (4.2%)	0.17
Смъртност	2 (3.7%)	1 (1.3%)	0.567
Пациенти с MACE	20 (37%)	25 (32.9%)	0.852



Фигура 35. Каплан-Майер криви за MACE до края на периода на проследяване при пациенти без ЗД според избора на стратегия.



Фигура 36. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти без ЗД според избора на стратегия.

### 3.2. Бъбречна недостатъчност

От цялата изследваната група 32 пациенти (19.7%) имат бъбречна недостатъчност (БН), което като стойност е по-ниско от очакваната честота на пациенти с ХБН според клинични проучвания и регистри – 30-40%.

За определяне на бъбречната функция е използвана MDRD формулата за изчисление на гломерулната филтрация, с което се избягват редица неточности, свързани с класифициране на БН според стойностите креатинина, а именно – подценяване на степента на бъбречна дисфункция при напреднала възраст и при ниско телесно тегло.

За целите на настоящото проучване и по модел на други провеждани до момента рандомизирани клинични проучвания, като критерии за разпределение на пациентите към групата с наличие на бъбречна дисфункция е използвана стойност на гломерулната филтрация  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . По този начин в посочената група попадат болни с умерена и напреднала БН, докато тези с лекостепенна БН ( $\text{eGFR } 60\text{-}90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) се разглеждат съвместно с останалата част от изследваната популация без ХБН. Използваната до момента (и в настоящото проучване) разделителна стойност за гломерулната филтрация от  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  вероятно е свързана с наблюдаваното значително повишение на честотата на МАСЕ при пациентите със стойности за  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

В рамките на настоящото проучване при болните с БН и предстоящо инвазивно изследване беше провеждана пред- и пост-процедурна хидратация и количеството използван контраст беше свеждано до минимално необходимото. Стойностите на серумния креатинин бяха контролирани в деня след инвазивното изследване. При така описания подход не бяха наблюдавани случаи на контраст-индуцирана нефропатия.

Ефектът от избора на стратегия е разгледан в следващата част на изложението според наличието или липсата на БН.

### 3.2.1. Пациенти с бъбречна недостатъчност

#### 3.2.1.1. Изходни характеристики в изследваните групи

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания при пациентите с БН, разделени според избора на стратегия, са представени в таблица 21.

Таблица 21. Обща характеристика при пациентите с БН според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 20	Селективна инвазивна стратегия n = 15	Статистическа значимост (p)
Възраст – средна стойност ± СО	69.9 (± 13.1)	64.9 (± 11.9)	0.25
Жени – брой (%)	6 (30%)	3 (20%)	0.7
АХ – брой (%)	20 (100%)	14 (93.3%)	0.429
ЗД – брой (%)	6 (30%)	6 (40%)	0.721
ЗД инсулино-лечение – брой (%)	3 (50%)	1 (16.7%)	0.384
Дислипидемия – брой (%)	19 (95%)	11 (73.3%)	0.141
ИТМ – средна стойност ± СО	30.1 (± 5.6)	29.7 (± 4.8)	0.708
Пушачи – брой (%)	10 (50%)	7 (46.7%)	1
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	9 (45%)	6 (40%)	1
Преживян МИ – брой (%)	9 (45%)	7 (46.7%)	1
Проведена ПКИ – брой (%)	8 (40%)	0	<b>0.006</b>
Анамнеза за СН – брой (%)	3 (15%)	1 (6.7%)	0.619
Известна МСБ – брой (%)	3 (15%)	1 (6.7%)	0.619

Според данните от таблицата пациентите от двете групи не се различават значимо помежду си по посочените параметри, с изключение на показателя проведена РСІ, при който броят на пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, с наличие на предшестваща коронарна интервенция е значително повече в сравнение с групата с избор на селективна инвазивна стратегия.

Клиничните характеристики на пациентите с БН според избора на стратегия са сравнени в таблица 22. Двете групи пациенти са сходни по своите клинични характеристики. Прави впечатление фактът, че въпреки наличието на повишени стойности на креатинина при всички изследвани пациенти в рамките на този подгрупов анализ, пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, показват статистически значимо по-високи серумни креатининови нива в сравнение с групата с избор на ранна инвазивна стратегия.

Електрокардиографската находка при хоспитализация в двете изследвани групи е представена на фигура 37. От фигурата се вижда, че пациентите с БН, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия не се различават по изходната си ЕКГ.

Разпределението според TIMI Risk Score в двете групи пациенти е представено на фигура 38. По този показател също не се установява разлика в зависимост от избора на стратегия.

Таблица 22. Клинични характеристики при пациентите с БН според избора на стратегия

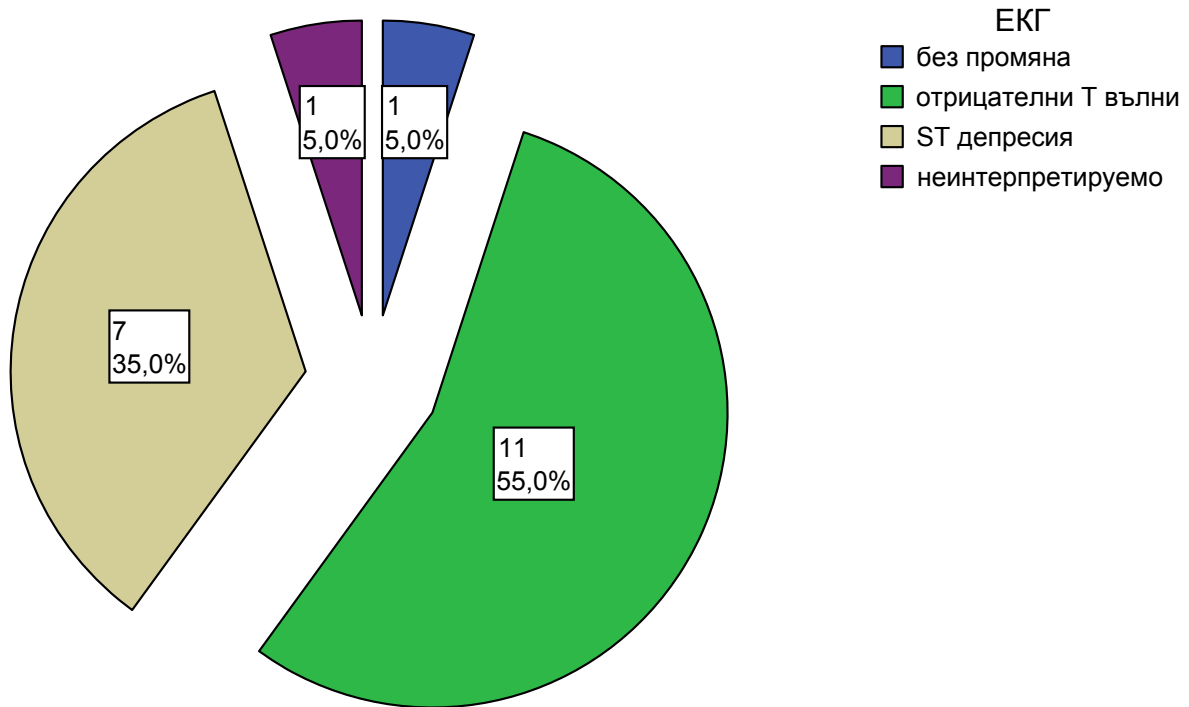
ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 20	Селективна инвазивна стратегия n = 15	Статистическа значимост (p)
Стенокардия 24 ч преди хоспитализация – брой (%)	9 (45%)	8 (53.3%)	0.738
Предшествващ прием на Аспирин – брой (%)	12 (60%)	10 (66.7%)	0.737
СРК – средна стойност ± СО	128.6 (± 134.4)	191.2 (± 157.5)	0.214
МВ – средна стойност ± СО	19.19 (± 17.7)	22.7 (± 18.6)	0.555
Троп I – медиана (25-75 перс)	0.091 (0.01-2.44)	0.02 (0.01-0.057)	0.226
БН – брой (%)	20 (100%)	15 (100%)	-
Креатинин (μmol/l) – средна стойност ± СО	124.1 (± 15.8)	140.1 (± 25.5)	<b>0.044</b>
GRACE – средна стойност ± СО	127.8 (± 44.8)	135.1 (± 35.8)	0.606
TIMI Risk Score – средна стойност ± СО	3.9 (± 1.3)	3.2 (± 1.3)	0.132
Риск от голямо кървене – средна стойност ± СО	10.4 (± 4.3)	9.8 (± 3.8)	0.216
ОКС:			0.5
НАП – брой (%)	11 (55%)	6 (40%)	
NSTEMI – брой (%)	9 (45%)	9 (60%)	

Медикаментозната терапия при пациентите с БН по време на болничния престой според избора на стратегия е представена в таблица 23. От тази таблица става ясно, че по отношение на прилаганите медикаменти двете групи пациенти не се различават значимо помежду си.

Таблица 23. Фармакологично лечение при пациенти с БН

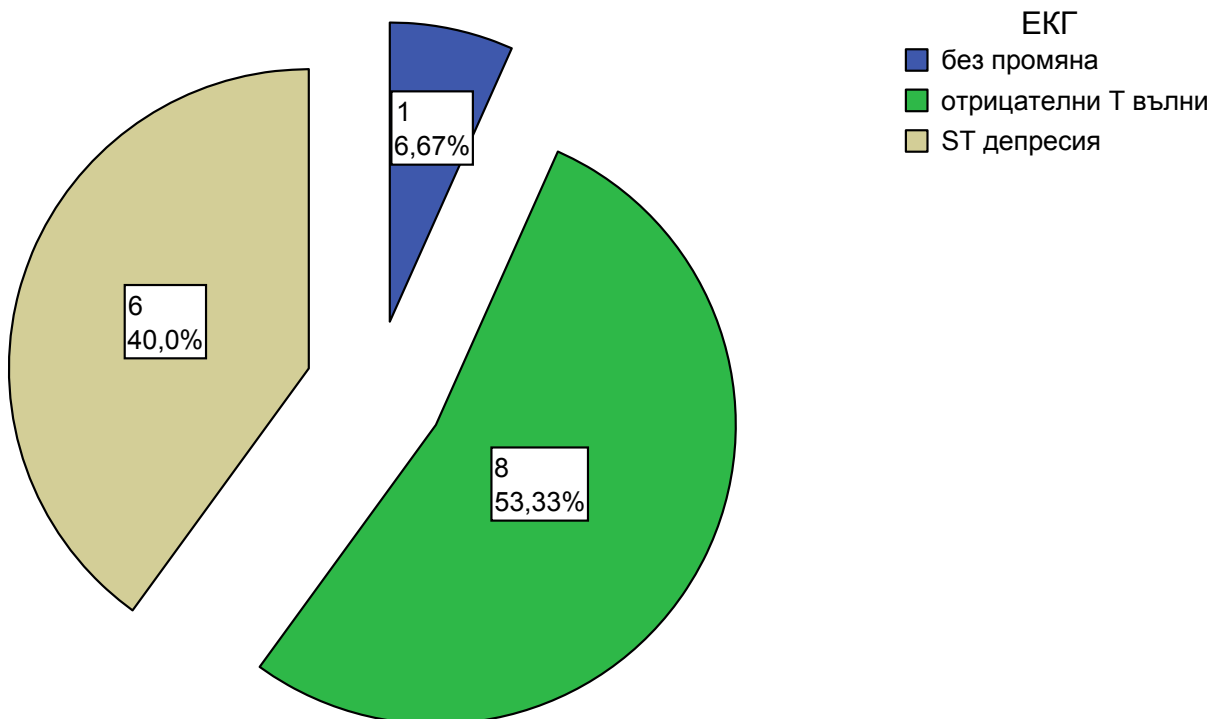
МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 20	Селективна инвазивна стратегия n = 15	Статистическа значимост (p)
Бета-блоккер – брой (%)	19 (95%)	13 (86.7%)	0.565
АСЕ инхибитор – брой (%)	18 (90%)	11 (73.3%)	0.367
Ангиотензин-рецепторен блоккер – брой (%)	0	1 (6.7%)	0.429
Калциев антагонист – брой (%)	4 (20%)	4 (26.7%)	0.7
Нитрат – брой (%)	8 (40%)	9 (60%)	0.315
Аспирин – брой (%)	19 (95%)	15 (100%)	1
Клопидогрел – брой (%)	18 (90%)	13 (86.7%)	1
ГРПbIIIa – брой (%)	2 (10%)	2 (13.3%)	1
НМХ – брой (%)	19 (95%)	14 (93.3%)	0.82
Статин – брой (%)	19 (95%)	13 (86.7%)	0.565
Фибрат – брой (%)	0	2 (13.3%)	0.167

### Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



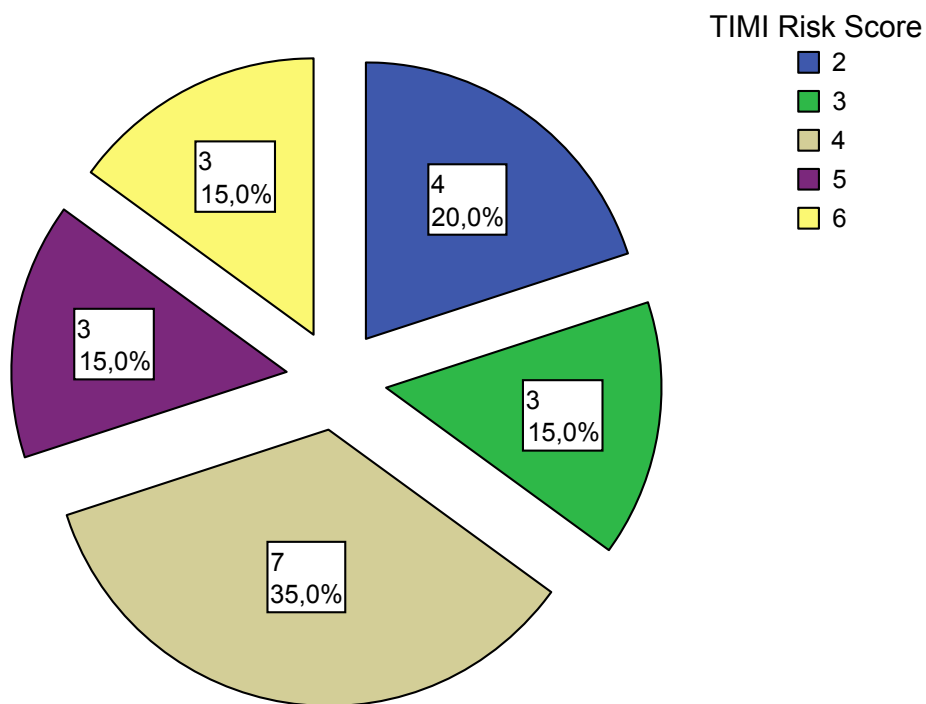
$p = 0.837$

### Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



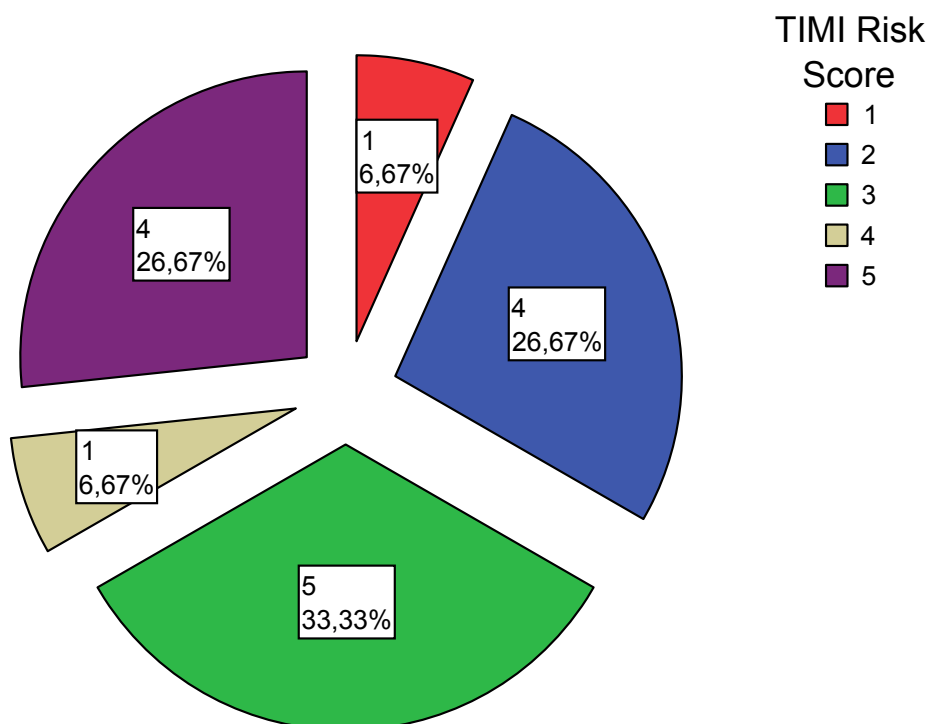
Фигура 37. Електрокардиографска находка при пациентите с БН, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

### Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



p = 0.126

### Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



Фигура 38. Сравнение на разпределението по TIMI Risk Score според избора на стратегия при пациенти с БН

Сравнението между пациентите с изходно повишение на стойностите на креатинина и избор на различна терапевтична стратегия според броя на засегнатите коронарни артерии е представено на фигура 39. Както се вижда от фигурата по този критерий двете изследвани групи не показват значими различия.

Разпределението на пациентите според таргетния коронарен съд в двете групи е показано и съответно сравнено на фигура 40. По този показател отново не се наблюдава разлика при пациентите с наличие на БН, независимо от разпределението на ранна или селективна инвазивна стратегия.

Фигура 41 сравнява пациентите с БН според проведената интервенция. От нея се вижда, че абсолютният брой пациенти без проведена интервенция е по-висок в подгрупата с избор на селективна инвазивна стратегия. В тази група не са провеждани интервенции върху ствола на лявата коронарна артерия, липсват и пациенти, насочени за оперативна реваскуларизация. Въпреки това, обаче, общото разпределение на пациентите според проведената интервенция не се различава статистически значимо независимо от избора на ранна или селективна инвазивна стратегия.

### *3.2.1.2. Проследяване на пациентите*

Периодът на проследяване на пациентите с БН, разпределени на ранна или на селективна инвазивна стратегия, не се различава статистически значимо – съответно  $30.9 \pm 9.6$  месеца и  $24.6 \pm 16.4$  месеца,  $p = 0.2$ .

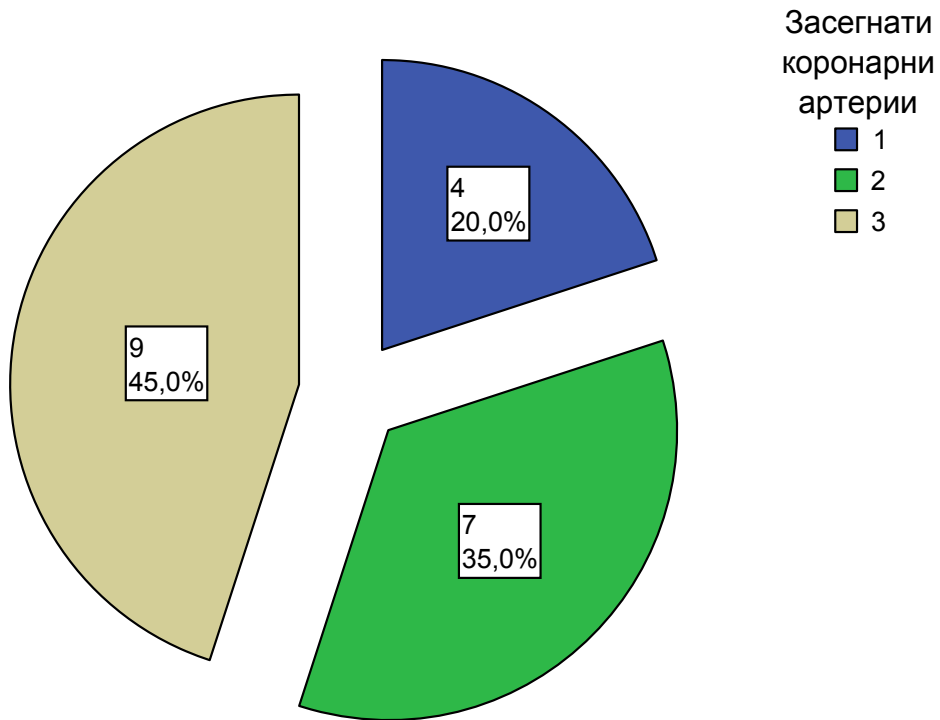
#### *3.2.1.2.1. Проследяване до 30-ти ден*

Процентното съотношение на пациентите с БН, при които е наблюдавано някое от търсените неблагоприятни сърдечно-съдови събития до края на първия месец след дехоспитализация, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 24.

В рамките на първия месец след дехоспитализация при пациентите с БН се наблюдава значителна редукция на нежеланите сърдечно-съдови инциденти при избор на ранна инвазивна стратегия. В тази подгрупа значимо намалява честотата на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и интервенция (и съответно и общия брой на MACE) в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия. Заслужава да се отбележи, че за този период при нито един от пациентите с БН и избор на ранна инвазивна стратегия не е наблюдавано нежелано събитие, в сравнение с 8 пациенти от подгрупата, оставена на селективна инвазивна стратегия (като при половината от тях – 4 пациенти, броят на неблагоприятни инциденти на едни пациент достига 4).

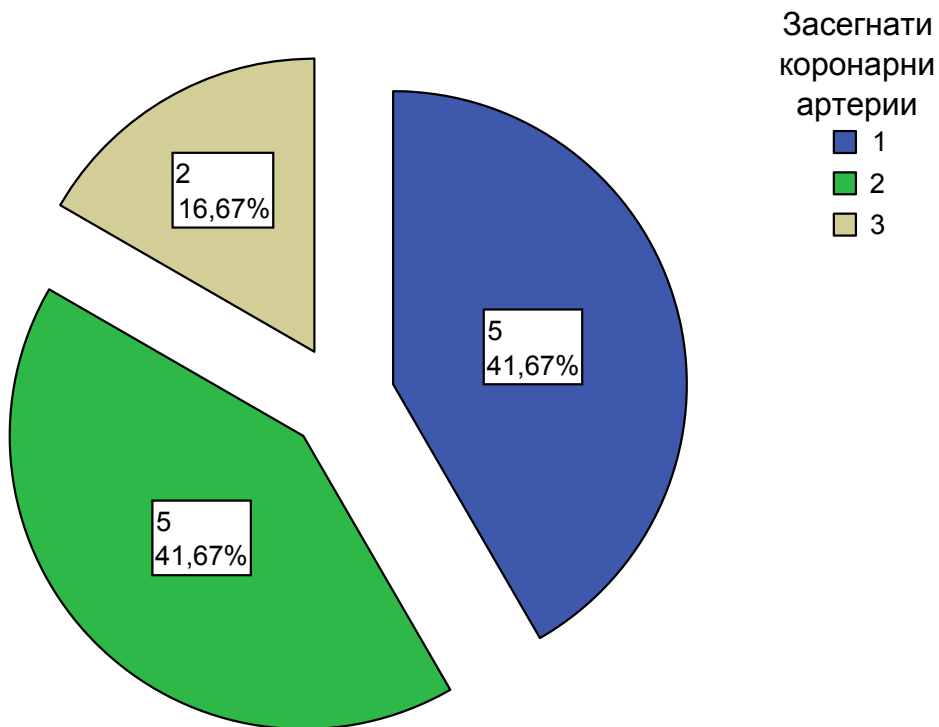
Времето до настъпване на MACE в хода на ранното проследяване при пациенти с БН не може да бъде определено (и съответно сравнено според избора на стратегия) с помощта на Каплан-Майер криви и Кокс-регресионен анализ, поради липса на такива събития в групата с избор на ранна инвазивна стратегия.

### Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



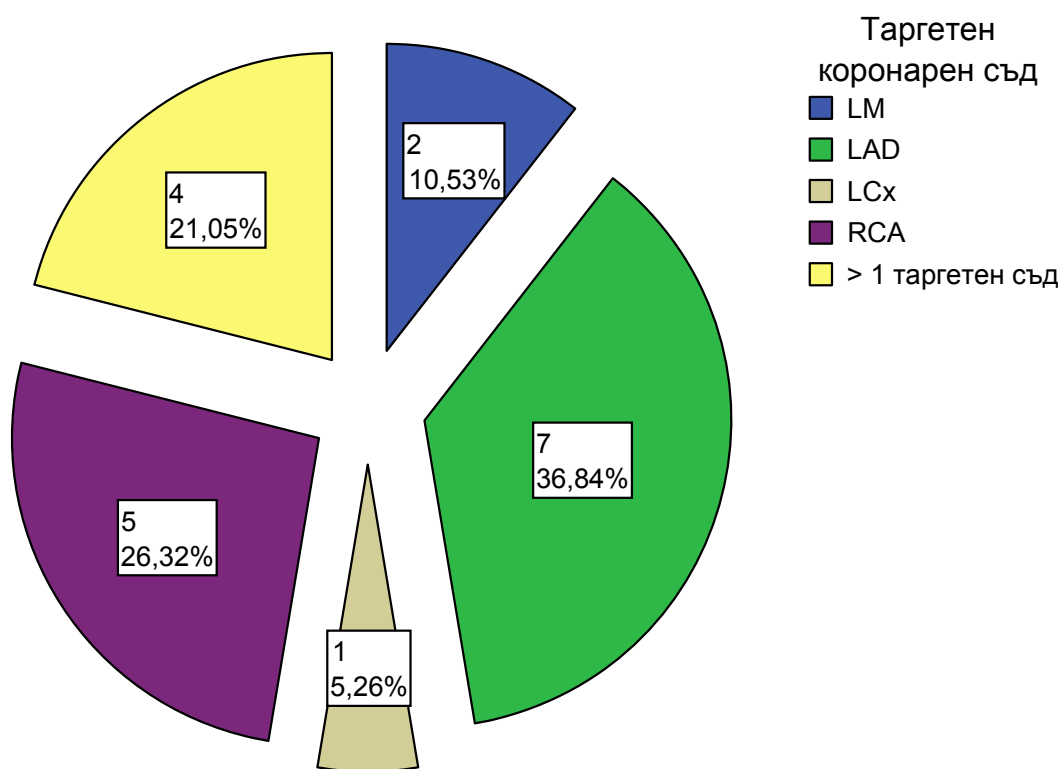
$p = 0.213$

### Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



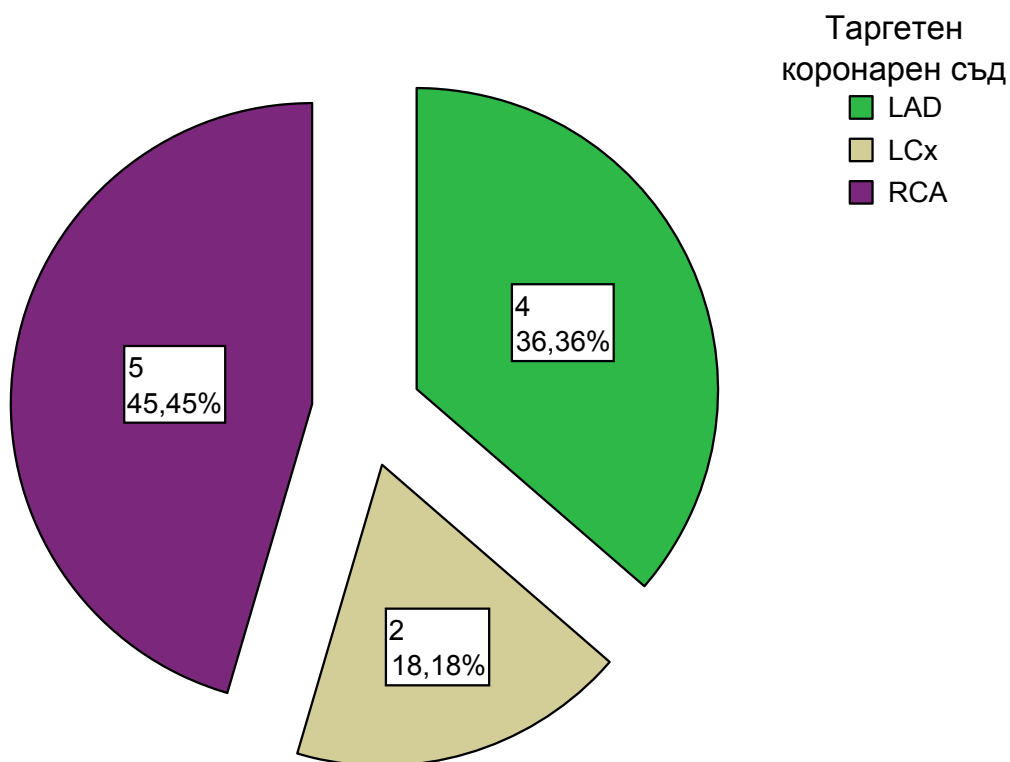
Фигура 39. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти с БН според избора на стратегия

### Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



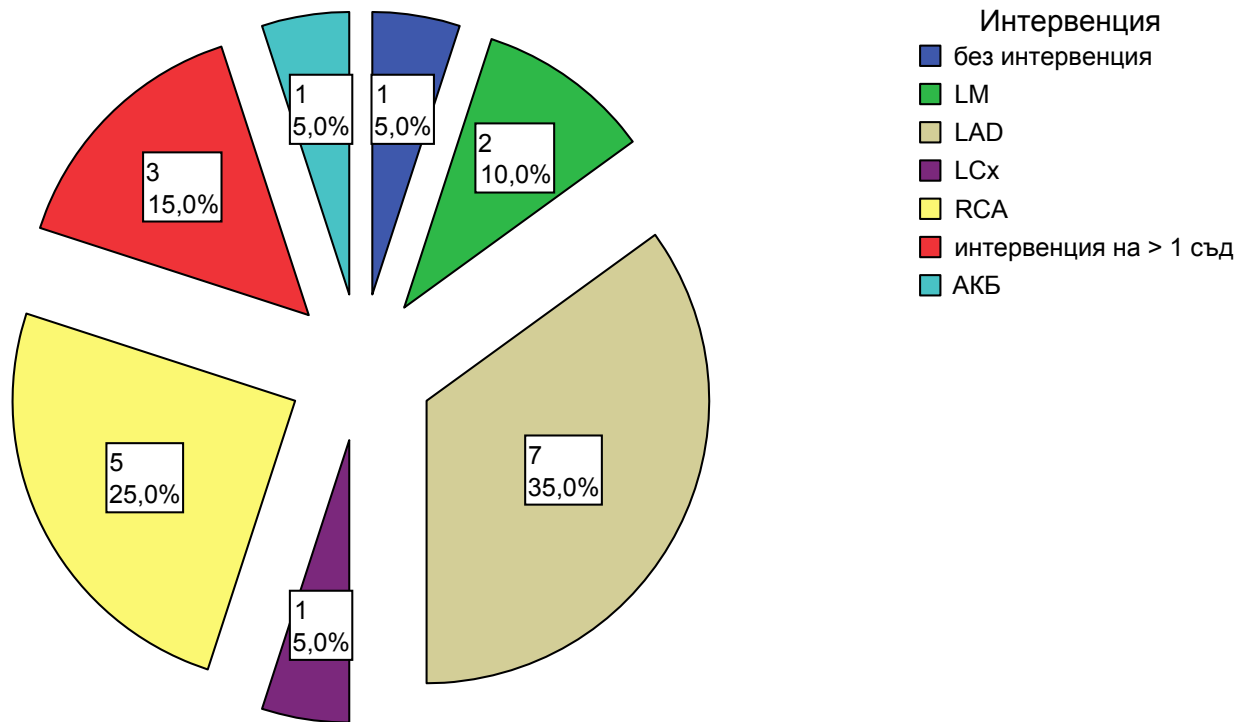
p = 0.248

### Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



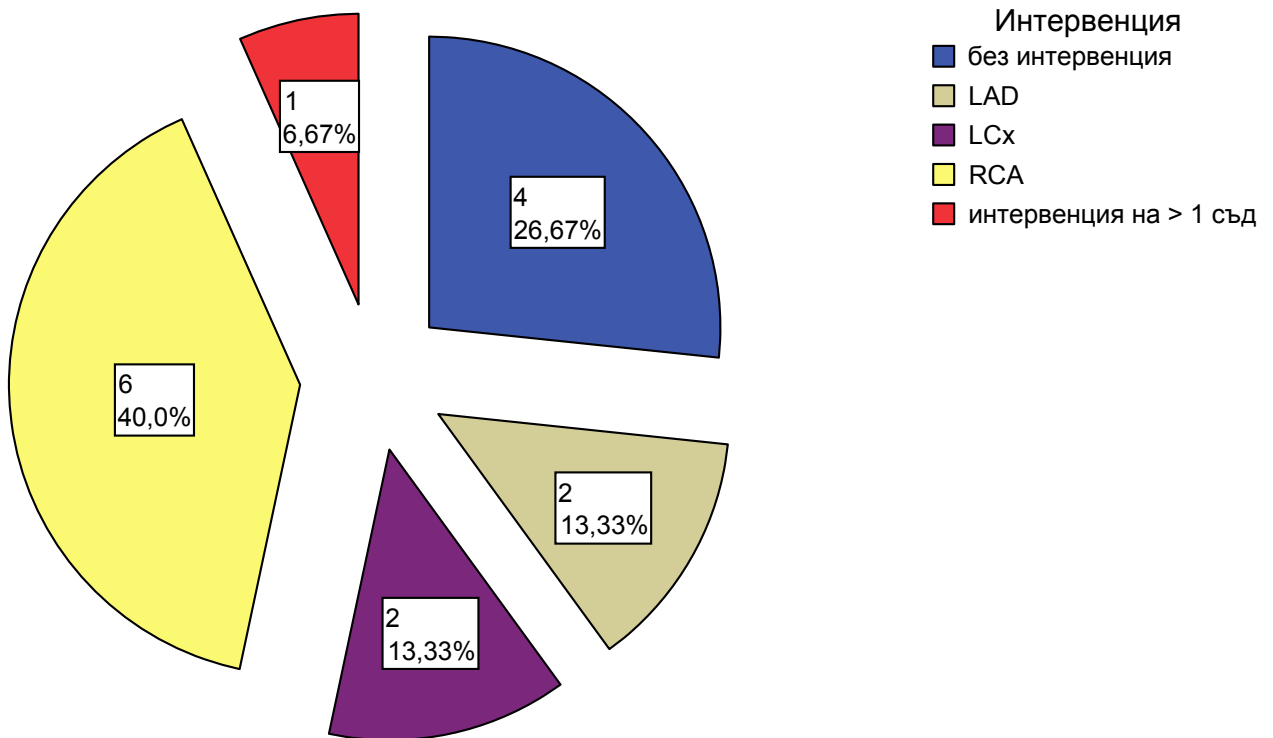
Фигура 40. Таргетен коронарен съд при пациенти с БН според избора на стратегия

### Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



p = 0.206

### Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



Фигура 41. Проведена коронарна интервенция при пациенти с БН според избора на стратегия

Таблица 24. Честота на МАСЕ при пациентите с БН до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

МАСЕ	Ранна инвазивна стратегия n = 20  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 15  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	0	7 (46.7%)	<b>0.001</b>
Миокарден инфаркт	0	0	-
Повторна хоспитализация	0	4 (26.7%)	<b>0.026</b>
СКАГ	0	4 (26.7%)	<b>0.026</b>
Коронарна интервенция	0	4 (26.7%)	<b>0.026</b>
Прояви на СН	0	1 (6.7%)	0.429
Мозъчен инсулт	0	0	-
Смъртност	0	0	-
Пациенти с МАСЕ	0	8 (53.3%)	<b>&lt; 0.001</b>

#### 3.2.1.2.2. Дългосрочно проследяване

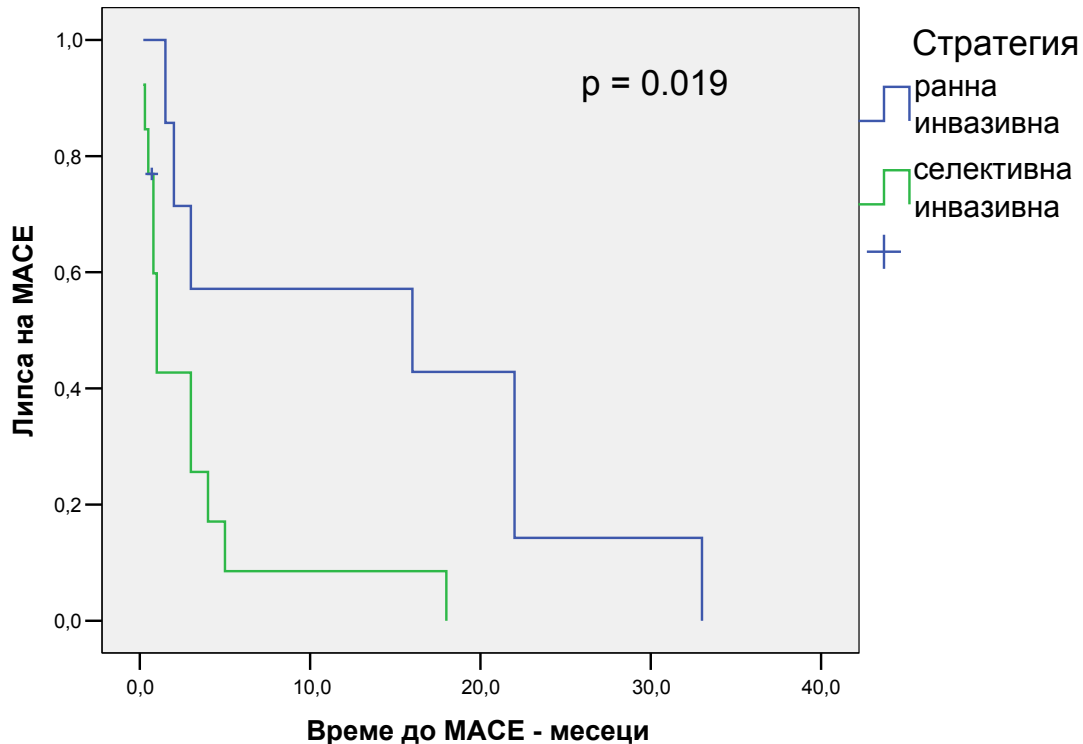
Съотношението на пациентите с БН, при които е наблюдаван някакъв нежелан инцидент до края на периода на проследяване, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 25.

Таблица 25. Честота на МАСЕ при пациентите с БН до края на периода на проследяване според избора на стратегия

МАСЕ	Ранна инвазивна стратегия n = 20  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 15  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	4 (20%)	12 (80%)	<b>0.001</b>
Миокарден инфаркт	1 (5%)	3 (20%)	0.292
Повторна хоспитализация	5 (25%)	11 (73.3%)	<b>0.007</b>
СКАГ	4 (20%)	11 (73.3%)	<b>0.002</b>
Коронарна интервенция	4 (20%)	11 (73.3%)	<b>0.002</b>
Прояви на СН	4 (20%)	2 (13.3%)	0.68
Мозъчен инсулт	2 (10%)	1 (6.7%)	1
Смъртност	1 (5%)	1 (6.7%)	1
Пациенти с МАСЕ	7 (35%)	12 (80%)	<b>0.016</b>

При дългосрочното проследяване, което средно е над 2 години и за двете групи пациенти, тенденцията се запазва – рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и интервенция се наблюдават значително по-рядко при пациенти с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с групата, разпределена на селективна инвазивна стратегия. Съответно и броят пациенти, които претърпяват каквото и да е неблагоприятно сърдечно-съдово събитие, показва съществена разлика между двете групи в полза на ранната инвазивна стратегия.

Освен честотата на неблагоприятните инциденти, интерес представлява и времето до настъпване на подобно събитие, т.е. времето през което пациентът е свободен от МАСЕ. Каплан-Майер кривите на преживяемостта при пациенти с БН според избора на стратегия са представени на фигура 42.

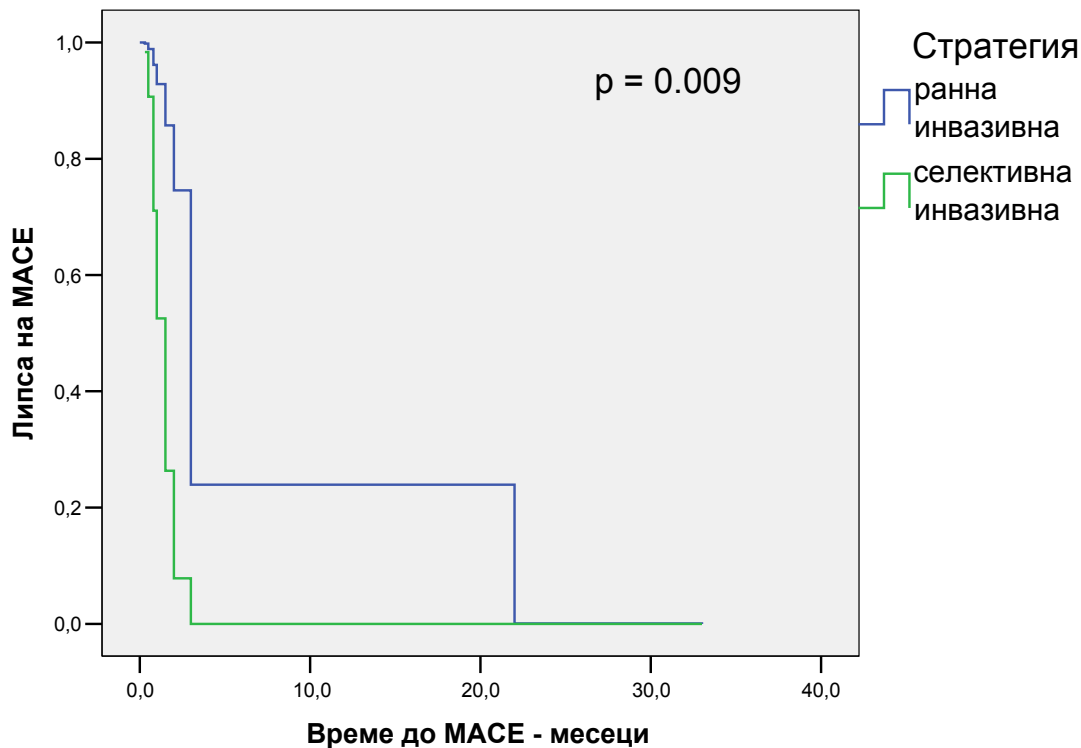


Фигура 42. Каплан-Майер криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти с БН според избора на стратегия.

От графиката се вижда, че и по този показател пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия показват предимство: при тях настъпването на нежелано сърдечно-съдово събитие е значително по-отдалечено във времето (по-дълъг свободен от МАСЕ период) в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия.

При отчитане влиянието на различни потенциално определящи фактори върху времето до настъпване на МАСЕ с помощта на Кокс-регресионен анализ (фигура 43) се наблюдава повишение на статистическата значимост на избора на стратегия върху продължителността на периода, свободен от неблагоприятни инциденти. В групата с избор на ранна инвазивна стратегия този период е значително по-дълъг в сравнение с групата, разпределена на селективна инвазивна стратегия.

Данни за ефективността на инвазивната стратегия по отношение редукция на честотата на неблагоприятните сърдечно-съдови събития при болни с ОКС без елевация на ST сегмента и ХБН не са достъпни, тъй като голяма част от проучванията за ефекта от реваскуларизация на фона на НАП / NSTEMI изключват пациенти с ХБН. По данни на регистри и поданализи на клинични проучвания при ОКС без ST елевация ранната инвазивна стратегия подобрява прогнозата при наличие на умерена и напреднала БН, като ефектът в последния случай не е така отчетлив.



Фигура 43. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти с БН според избора на стратегия.

В това отношение се очертава един от приносите на настоящото проучване, което, въпреки недостатъчно големия брой на пациенти с ХБН, успява да сравни два терапевтични подхода (ранна и селективна инвазивна стратегия) в тази конкретна подгрупа на болни с ОКС без ST елевация и категорично доказва предимствата на ранната инвазивна стратегия по отношение редукция на честотата на МАСЕ и удължаване на периода, свободен от подобни неблагоприятни инциденти.

### 3.2.2. Пациенти без бъбречна недостатъчност

#### 3.2.2.1. Изходни характеристики в изследваните групи

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания при пациентите без БН, разделени според избора на стратегия, са представени в таблица 26. Пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия са по-млади, но с по-висока честота на дислипидемия и фамилна обремененост за ранна ИБС в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия.

Клиничните характеристики при пациентите без БН са представени и сравнени според избора на стратегия в таблица 27. В групата с избор на селективно инвазивна стратегия се наблюдава по-висока честота на предшествващ прием на Аспирин, по-високи стойности на креатинин и СРК, но по-ниски стойности на тропонин I в сравнение с пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия. Последните от своя страна демонстрират по-висок TIMI Risk Score, докато по точковия сбор GRACE двете групи пациенти не се различават значимо.

Таблица 26. Обща характеристика при пациентите без БН според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 56	Селективна инвазивна стратегия n = 87	Статистическа значимост (p)
Възраст – средна стойност ± СО	58.8 (± 9.7)	62.7 (± 11.7)	<b>0.04</b>
Жени – брой (%)	15 (26.8%)	97 (33.3%)	0.461
АХ – брой (%)	51 (91.1%)	77 (88.5%)	0.782
ЗД – брой (%)	16 (28.6%)	24 (27.6%)	1
ЗД инсулино-лечение – брой (%)	7 (43.8%)	11 (45.8%)	0.983
Дислипидемия – брой (%)	53 (94.6%)	61 (70.1%)	<b>&lt; 0.001</b>
ИТМ – средна стойност ± СО	30.3 (± 6.8)	29.7 (± 6.5)	1
Пушачи – брой (%)	29 (51.8%)	33 (37.9%)	0.121
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	31 (55.4%)	23 (26.4%)	<b>0.001</b>
Преживян МИ – брой (%)	26 (46.4%)	35 (40.2%)	0.492
Проведена ПКИ – брой (%)	15 (26.8%)	18 (20.7%)	0.422
Анамнеза за СН – брой (%)	6 (10.7%)	7 (8%)	0.767
Известна МСБ – брой (%)	4 (7.1%)	10 (11.5%)	0.566

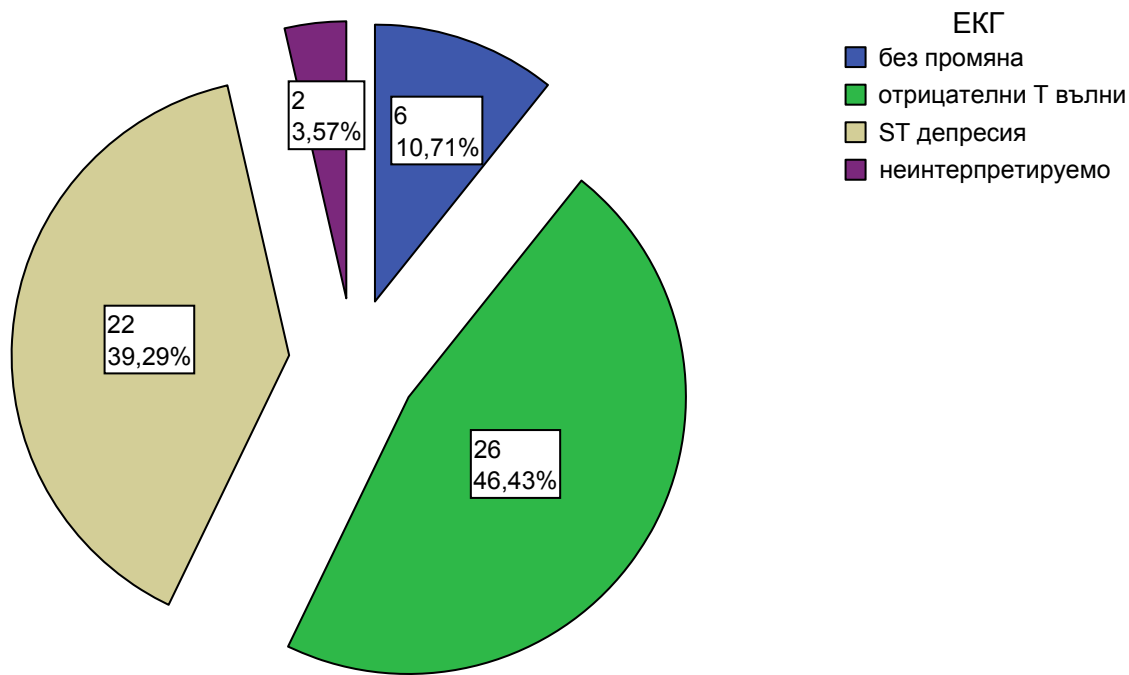
Таблица 27. Клинични характеристики при пациентите без БН според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 56	Селективна инвазивна стратегия n = 87	Статистическа значимост (p)
Стенокардия 24 ч преди хоспитализация – брой (%)	17 (30.4%)	33 (37.9%)	0.375
Предшествващ прием на Аспирин – брой (%)	33 (58.9%)	67 (77%)	<b>0.026</b>
СРК – медиана (25-75 перс)	91.5 (53.5-144)	132 (88-218)	<b>0.003</b>
МВ – медиана (25-75 перс)	15 (11-23)	17 (11-26)	0.577
Тор I – медиана (25-75 перс)	0.035 (0.016-0.257)	0.015 (0.005-0.083)	<b>0.009</b>
БН – брой (%)	0	0	-
Креатинин (μmol/l) – средна стойност ± СО	79.4 (± 13.9)	85.8 (± 13)	<b>0.006</b>
GRACE – средна стойност ± СО	112.6 (± 35.4)	107.5 (± 23.9)	0.348
TIMI Risk Score – медиана (25-75 перс)	3 (2-4)	2 (2-3)	<b>0.026</b>
Риск от голямо кървене (%) – средна стойност ± СО	5.4 (± 3.9)	4.8 (± 2.8)	0.18
ОКС:			0.296
НАП – брой (%)	30 (53.6%)	55 (63.2%)	
NSTEMI – брой (%)	26 (46.4%)	32 (36.8%)	

Изходната ЕКГ находка при пациентите без БН според избора на стратегия е представена на фигура 44. От нея се вижда, че двете групи пациенти не се различават значимо помежду си според първоначалната ЕКГ.

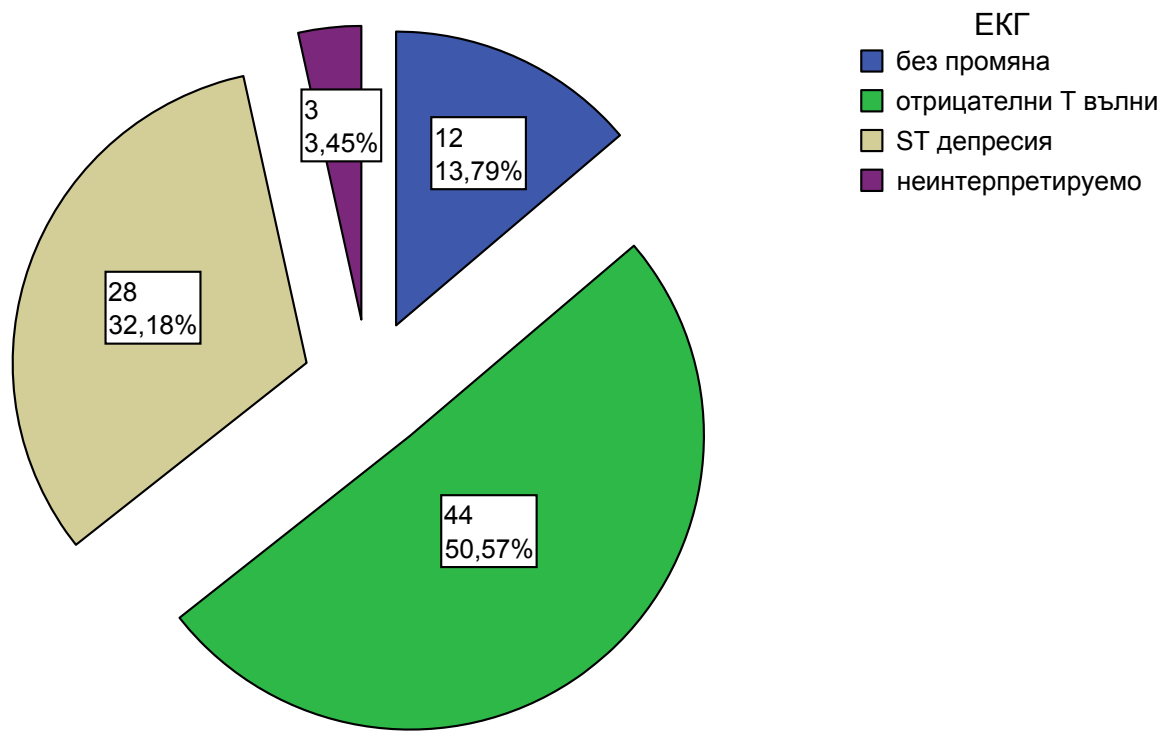
Разпределението според TIMI Risk Score в двете изследвани групи пациенти в подгрупата без БН е представено на фигура 45.

### Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



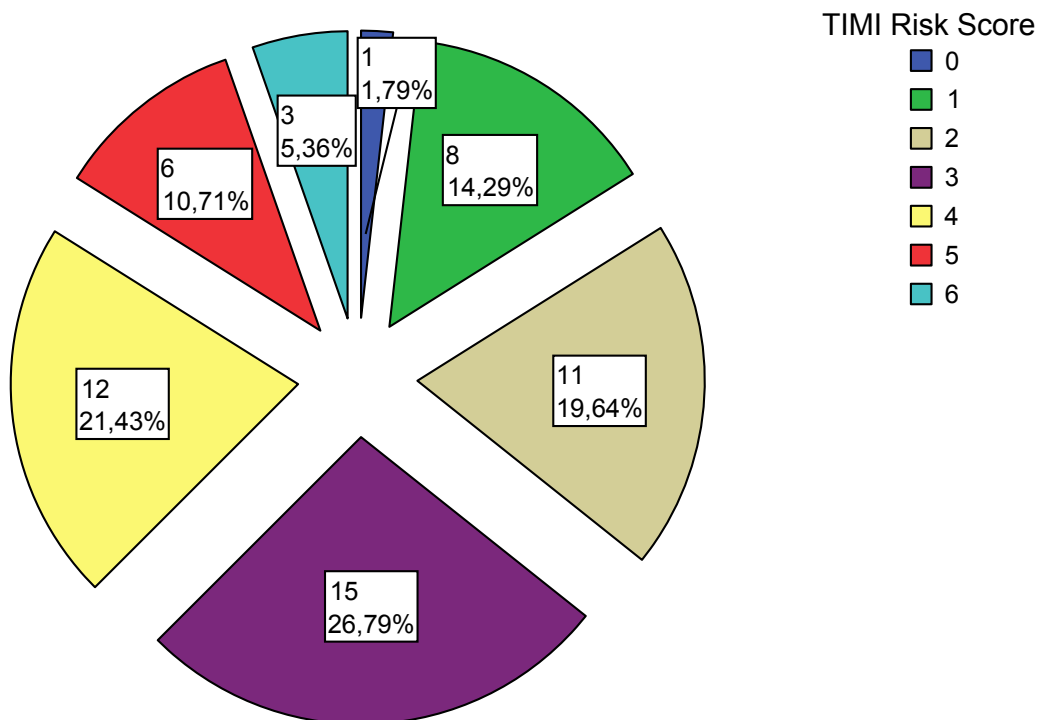
p = 0.833

### Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна



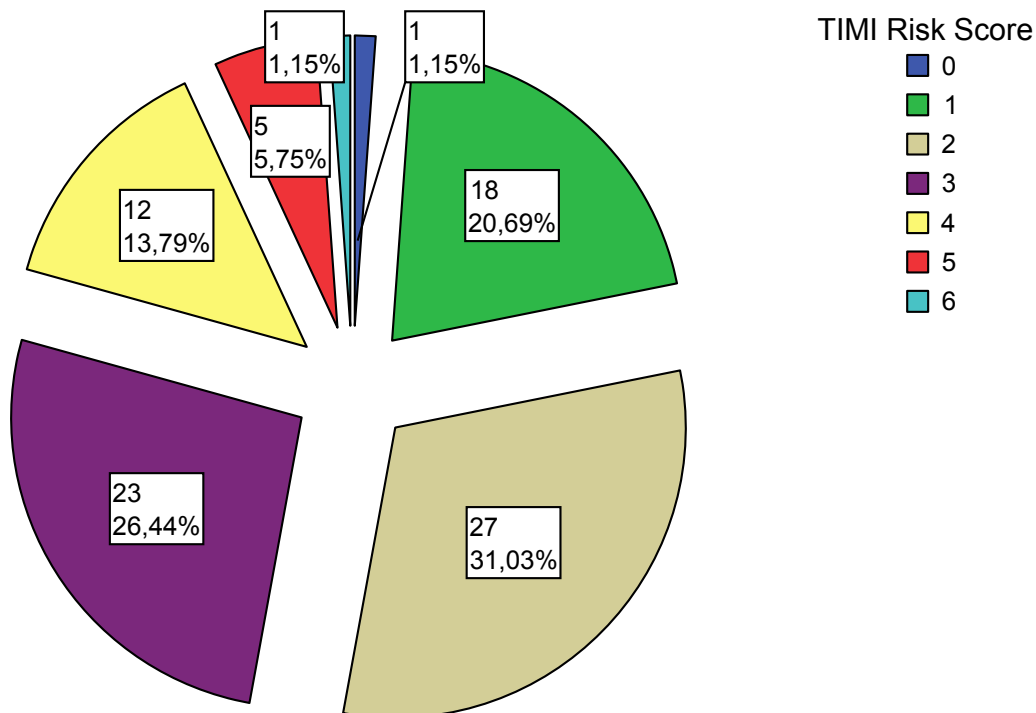
Фигура 44. Електрокардиографска находка при пациентите без БН, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

**Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия**



$p = 0.324$

**Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия**



Фигура 45. Сравнение на разпределението по TIMI Risk Score според избора на стратегия при пациенти без БН

И докато Mann-Whitney U теста за сравнение на средните стойности на две независими променливи (табл. 27) показва наличие на статистически значима разлика между пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия, то Chi-Square статистиката (фиг. 45) не намира разлика в разпределението според TIMI Risk Score между двете групи.

Медикаментозната терапия при пациентите е представена на таблица 28.

Таблица. 28. Фармакологично лечение при пациенти без БН

МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 56	Селективна инвазивна стратегия n = 87	Статистическа значимост (p)
Бета-блокатор – брой (%)	52 (92.3%)	70 (80.5%)	0.053
АСЕ инхибитор – брой (%)	50 (89.3%)	67 (77%)	0.077
Ангиотензин-рецепторен блокатор – брой (%)	2 (3.6%)	11 (12.6%)	0.079
Калциев антагонист – брой (%)	13 (23.2%)	22 (25.3%)	0.844
Нитрат – брой (%)	11 (19.6%)	50 (57.5%)	< <b>0.001</b>
Аспирин – брой (%)	52 (92.9%)	83 (95.4%)	0.712
Клопидогрел – брой (%)	50 (89.3%)	56 (64.4%)	<b>0.001</b>
ГРПbIIIa – брой (%)	7 (12.5%)	5 (5.7%)	0.217
НМХ – брой (%)	54 (96.4%)	84 (96.6%)	1
Статин – брой (%)	49 (87.5%)	73 (83.9%)	0.634
Фибрат – брой (%)	5 (8.9%)	2 (2.3%)	0.111

От таблицата се вижда, че по отношение на фармакологичното лечение групата пациенти с избор на селективна инвазивна стратегия се отличава със значимо по-висока честота на приложение на нитро-препарат, свързано с опита за стабилизиране на състоянието при тези пациенти, но с по-ниска честота на прием на клопидогрел в сравнение с пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия.

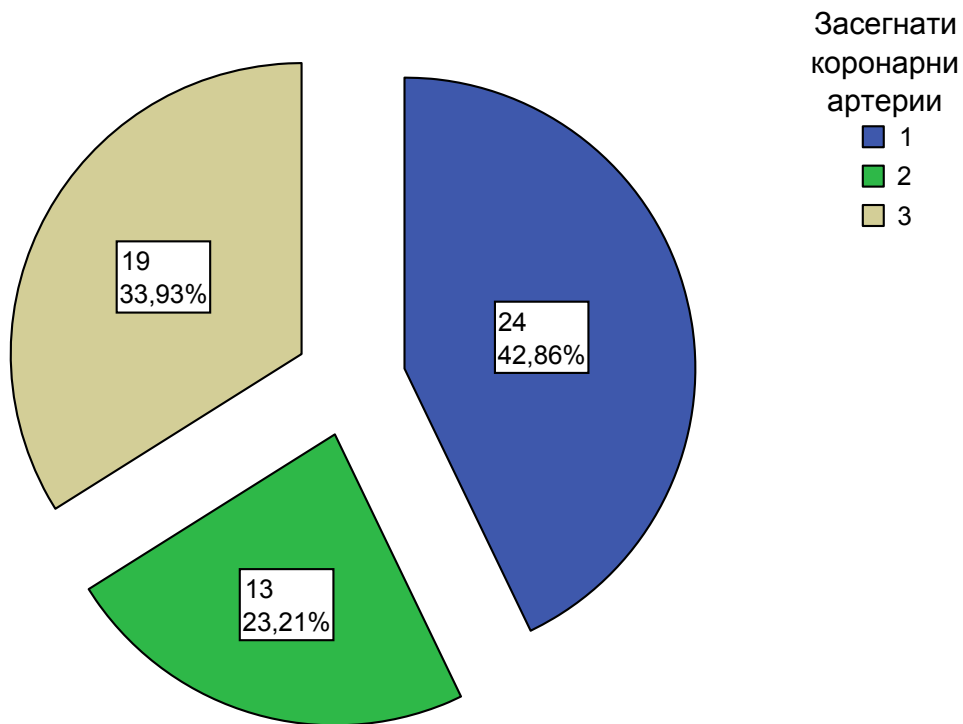
Според броя на засегнатите коронарни артерии (фигура 46) и според таргетния коронарен съд (фигура 47) двете групи пациенти не се различават значимо помежду си според избора на стратегия.

Проведената интервенция е представена и сравнена според избора на стратегия на фигура 48.

От фигура 48 става ясно, че по критерий „проведена интервенция” групите се различават значимо помежду си предимно за сметка по-големия брой пациенти, оставени без интервенция в групата с избор на селективна инвазивна стратегия (при разпределение на ранна инвазивна стратегия няма пациенти, при които да не е проведена интервенция).

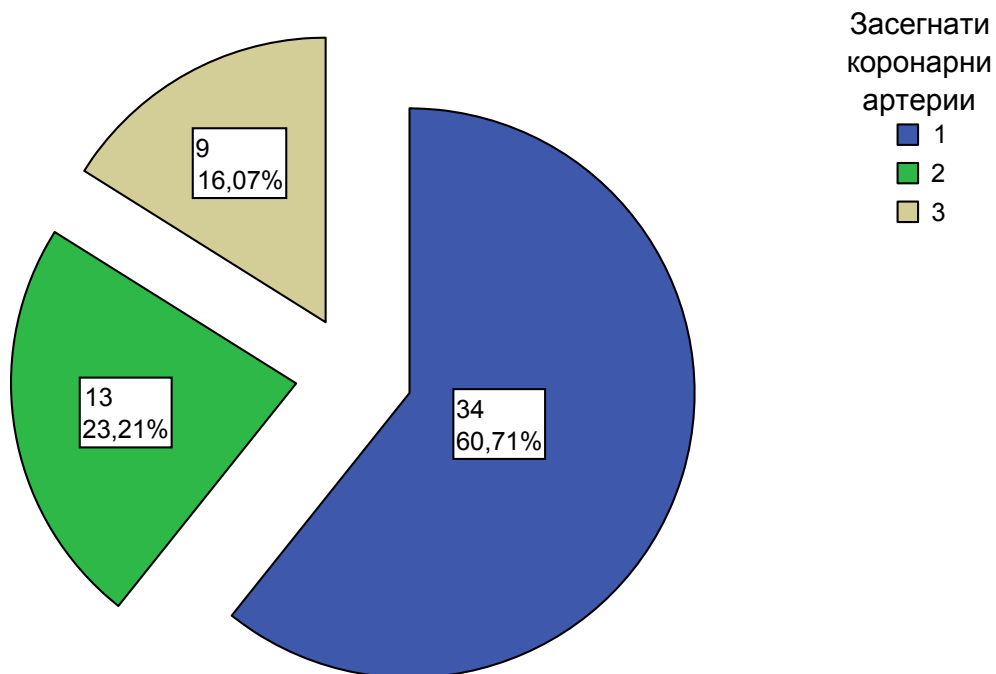
Като обобщение на посоченото дотук: групите без БН с избор на ранна или селективна инвазивна стратегия се отличават помежду си по отношение на редица от изходните характеристики, без отново да може да бъде посочена еднозначно определена група с по-висок сърдечно-съдов риск.

### Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



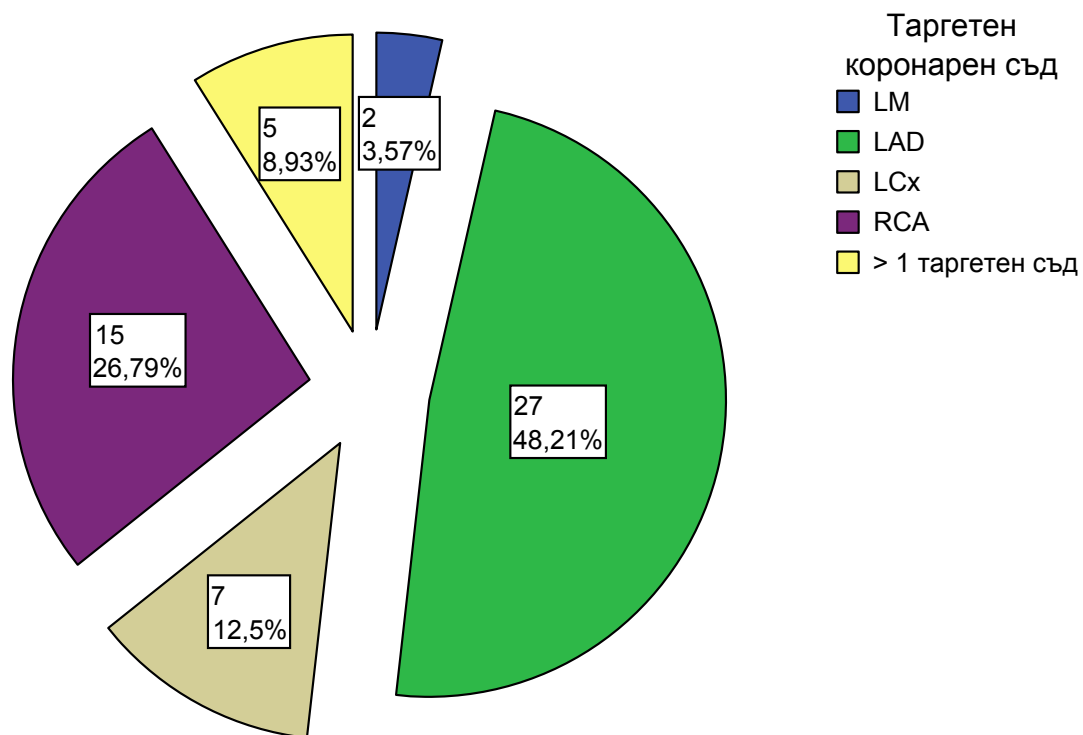
$p = 0.071$

### Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



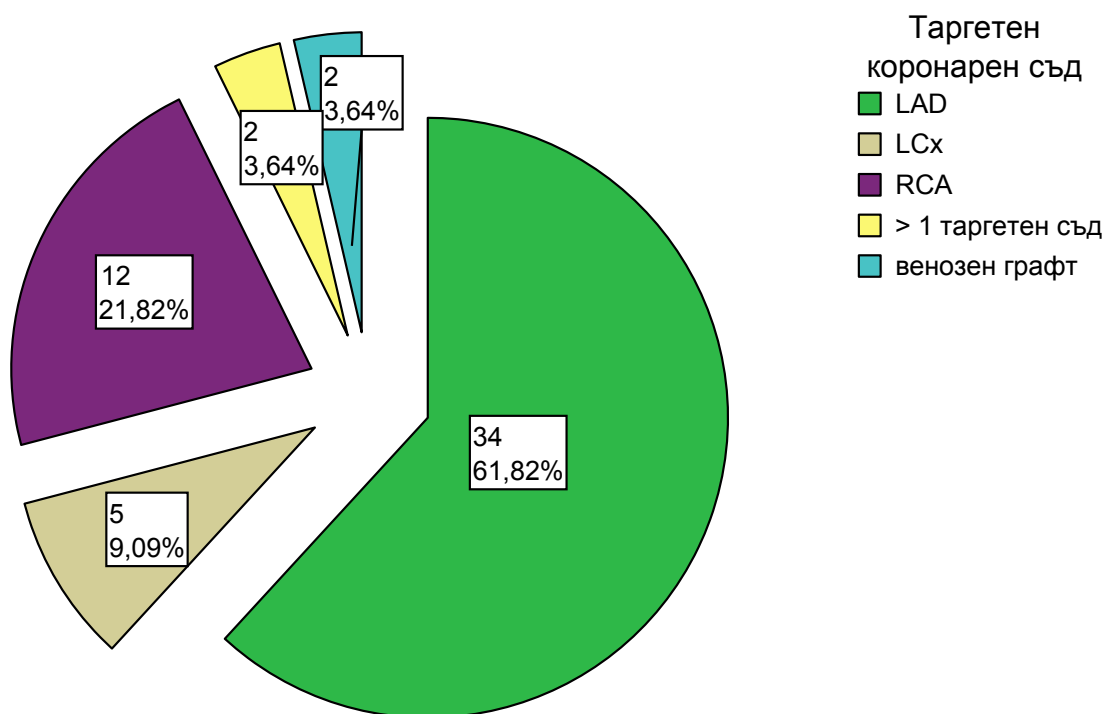
Фигура 46. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти без БН според избора на стратегия

**Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия**



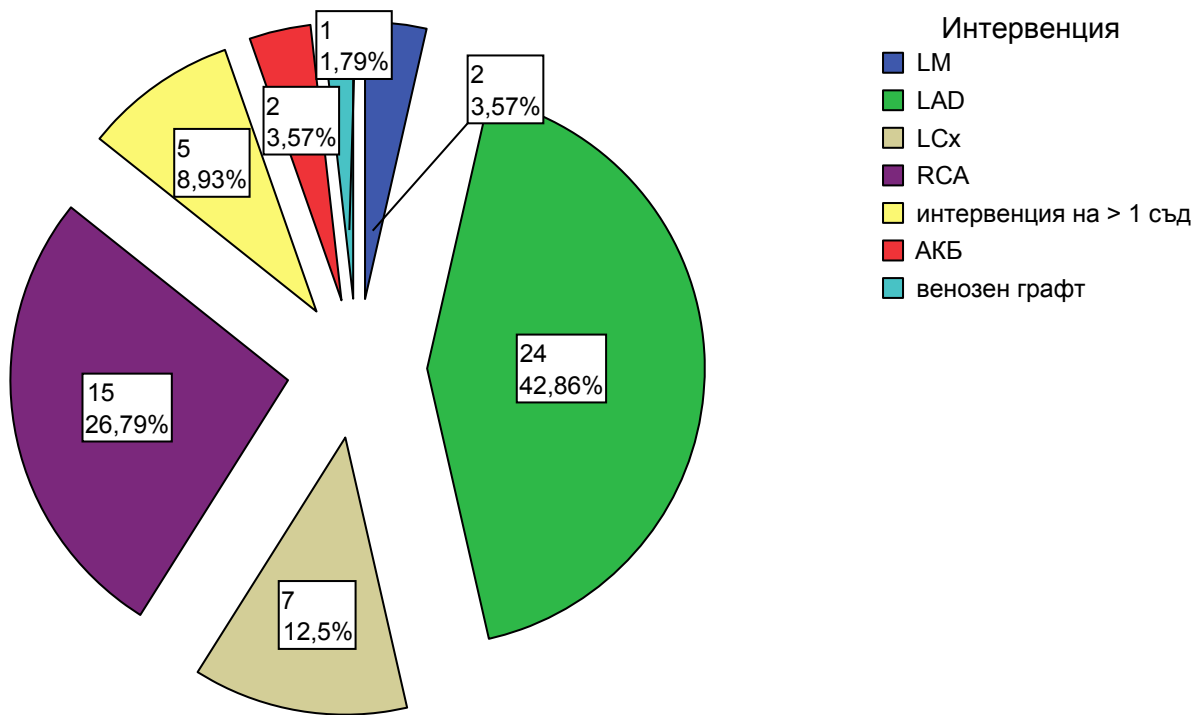
$p = 0.24$

**Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия**



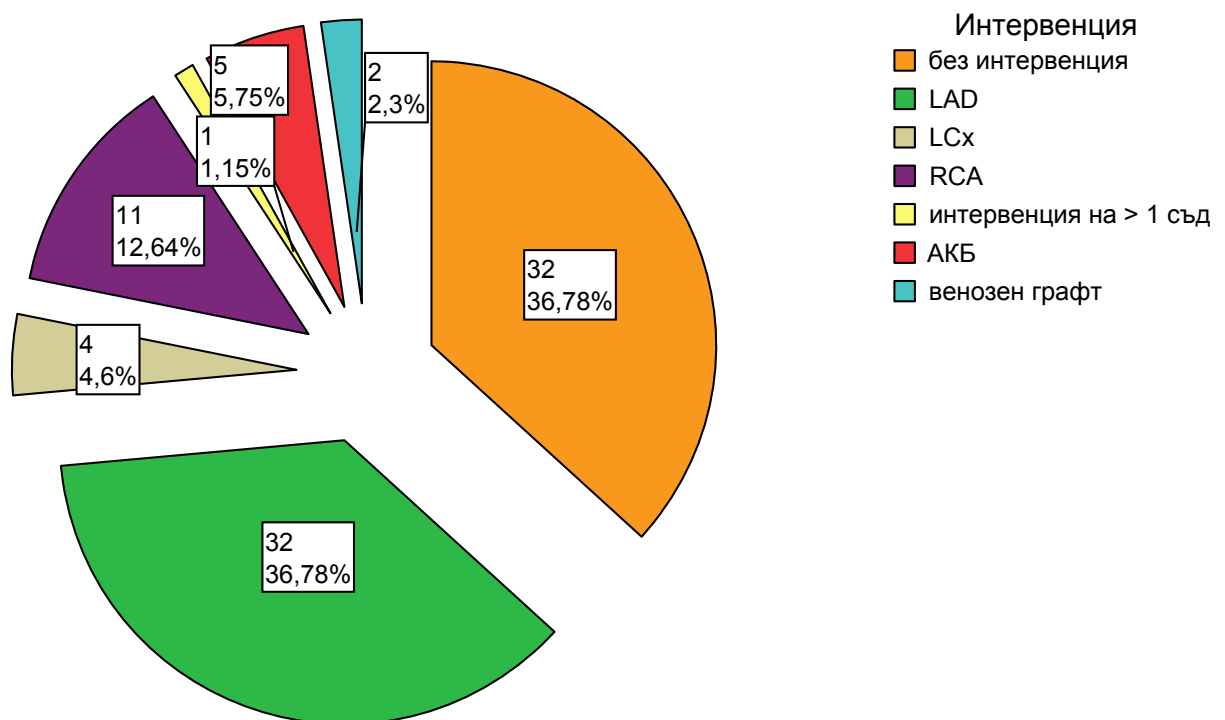
Фигура 47. Таргетен коронарен съд при пациенти без БН според избора на стратегия

**Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия**



$p < 0.001$

**Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия**



Фигура 48. Проведена коронарна интервенция при пациенти без БН според избора на стратегия

### 3.2.2.2. Проследяване на пациентите

Пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, са проследени за по-дълъг период от време – 26 месеца (19.2-37), в сравнение с групата болни с избор на селективна инвазивна стратегия – 11 месеца (5-30),  $p < 0001$ .

#### 3.2.2.2.1. Проследяване до 30-ти ден

Процентното разпределение на пациентите от двете изследвани групи, при които е наблюдавано някое от търсените нежелани събития, е представено на таблица 29.

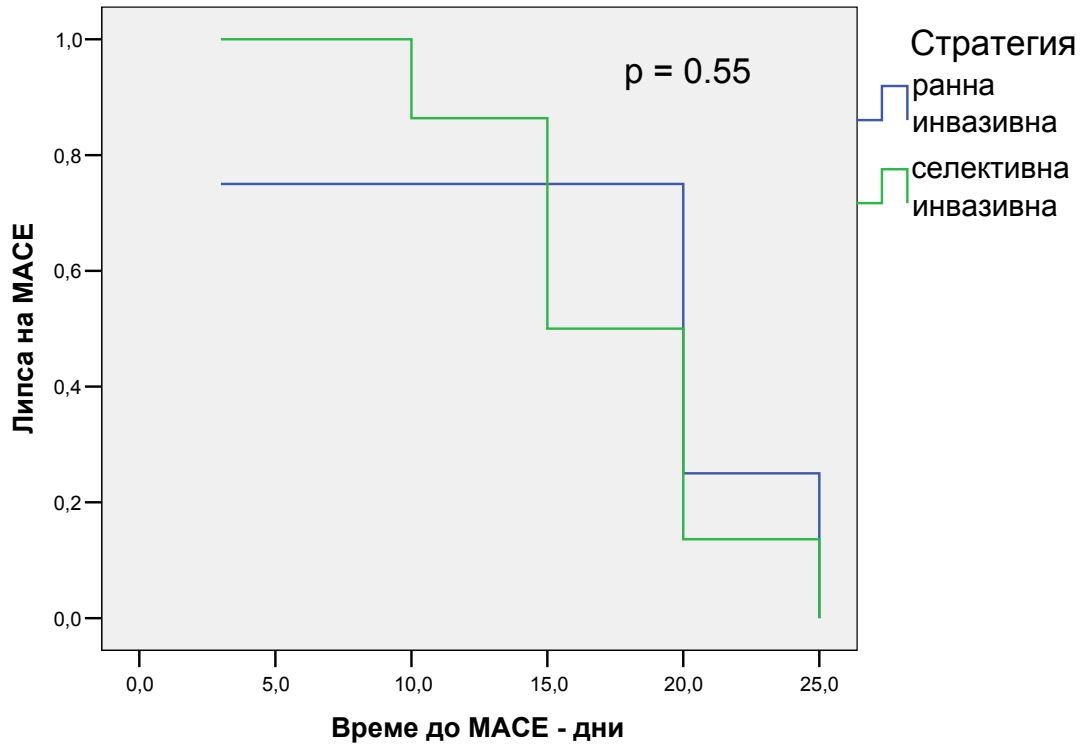
Таблица 29. Честота на MACE при пациентите без БН до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

MACE	Ранна инвазивна стратегия n = 56  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 87  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	5 (8.9%)	21 (24.1%)	<b>0.01</b>
Миокарден инфаркт	0	2 (2.3%)	0.52
Повторна хоспитализация	4 (7.1%)	14 (16.1%)	0.13
СКАГ	4 (7.1%)	13 (14.9%)	0.193
Коронарна интервенция	4 (7.1%)	11 (12.6%)	0.405
Прояви на СН	1 (1.8%)	3 (3.5%)	1
Мозъчен инсулт	0	0	-
Смъртност	0	0	-
Пациенти с MACE	6 (10.7%)	22 (25.3%)	<b>0.033</b>

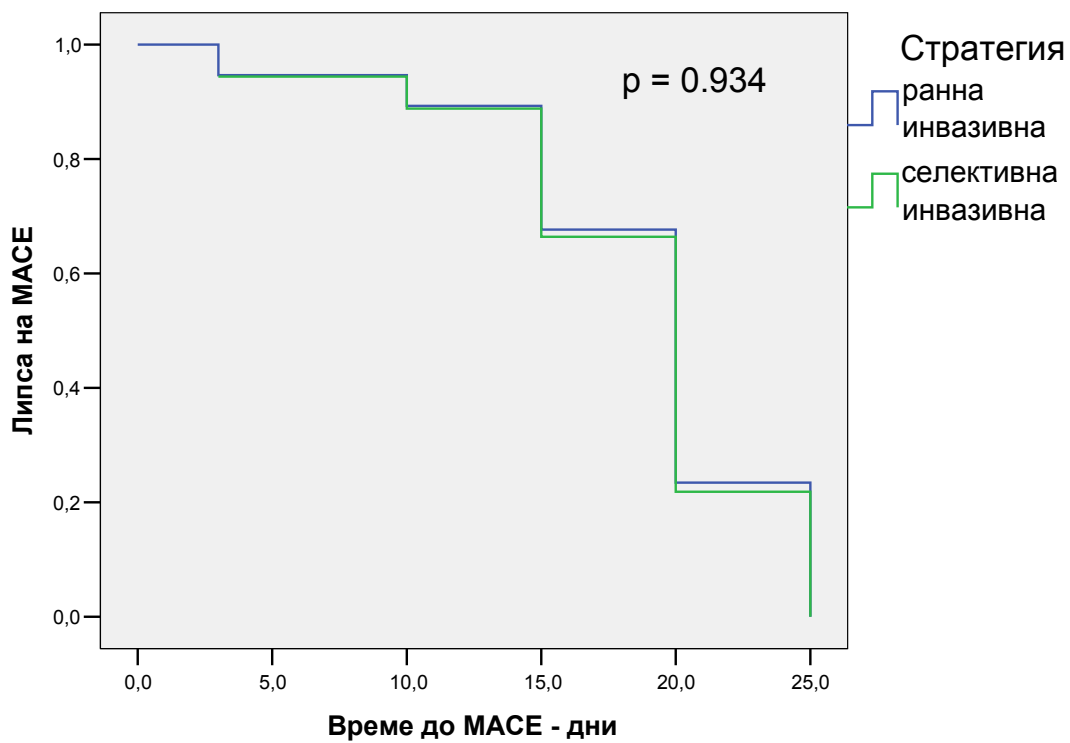
От таблица 29 се вижда че процентът пациенти, при които се наблюдава MACE, е значително по-висок в групата с ранна инвазивна стратегия в сравнение с тази с избор на селективна инвазивна стратегия. Тази разлика, обаче, идва предимно от различието в честотата на рецидив на стенокардия, тъй като по останалите индивидуални нежелани сърдечно-съдови събития двете групи не се различават значимо помежду си.

Времето до настъпване на MACE в рамките на първия месец след началната хоспитализация е представено и сравнено според избора на стратегия с помощта на Каплан-Майер кривите за преживяемост – фигура 49. И въпреки че общия брой на MACE за този период е значително по-нисък при избор на ранна инвазивна стратегия, периодът свободен от нежелани събития (или времето до настъпване на MACE) не се различава сигнификантно между изследваните групи.

Същото се потвърждава и от Кокс-регресионния анализ при отчитане влиянието на други (освен избора на стратегия) потенциално определящи изхода фактори – времето до настъпване на MACE не се различава значимо между пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия – фигура 50.



Фигура 49. Каплан-Майер криви за МАСЕ до края на 30-тия ден при пациенти без БН според избора на стратегия.



Фигура 50. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на 30-тия ден при пациенти без БН според избора на стратегия.

### 3.2.2.2.2. Дългосрочно проследяване

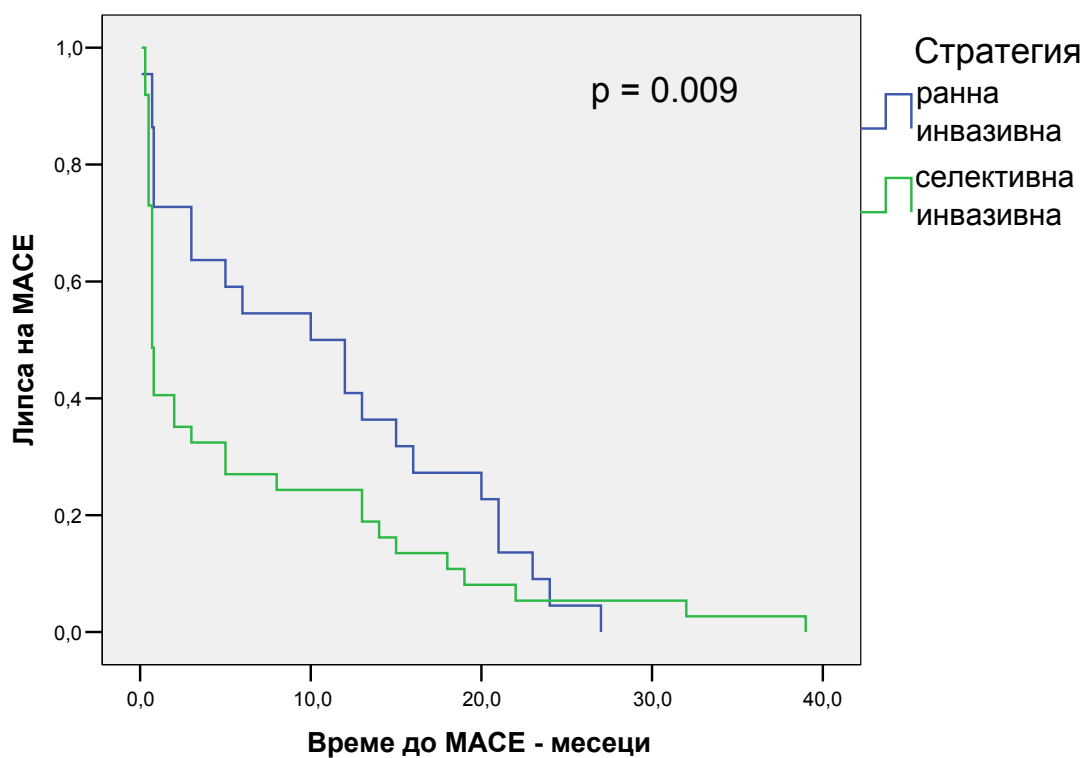
В таблица 30 е представено процентното съотношение на пациентите от двете изследвани групи, при които е наблюдавано някое от търсените неблагоприятни сърдечно-съдови инциденти. В рамките на дългосрочното проследяване пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените нежелани сърдечно-съдови събития, са равномерно разпределени в групите с избор на ранна и селективна инвазивна стратегия.

Таблица 30. Честота на MACE при пациентите без БН до края на периода на проследяване според избора на стратегия

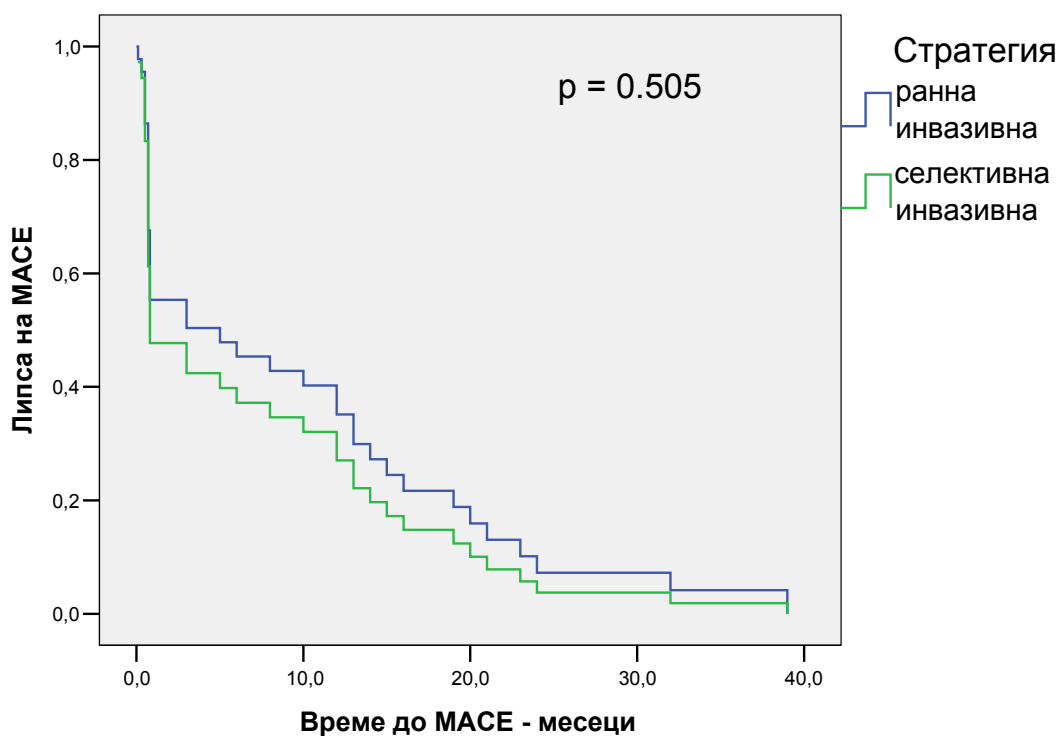
MACE	Ранна инвазивна стратегия n = 56  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 87  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	16 (28.6%)	33 (37.9%)	0.282
Миокарден инфаркт	1 (1.8%)	9 (10.3%)	0.089
Повторна хоспитализация	17 (30.4%)	30 (34.5%)	0.716
СКАГ	12 (21.4%)	28 (32.2%)	0.185
Коронарна интервенция	11 (19.6%)	26 (29.9%)	0.24
Прояви на СН	7 (12.5%)	9 (10.3%)	0.788
Мозъчен инсулт	4 (7.1%)	3 (3.5%)	0.433
Смъртност	2 (3.6%)	2 (2.3%)	0.645
Пациенти с MACE	22 (39.3%)	37 (42.5%)	0.731

Времето до настъпване на MACE, оценено с помощта на Каплан-Майер криви и сравнено според избора на стратегия е представено на фигура 51. От фигурата се вижда, че при пациенти, разпределени на ранна инвазивна стратегия периодът, свободен от нежелани инциденти, е значително по-дълъг в сравнение с групата с избор на селективна инвазивна стратегия. Т.е., въпреки че честота на MACE е еднаква в двете групи, тези неблагоприятни събития се изявяват значително по-рано, тогава, когато пациентът е оставен на селективна инвазивна стратегия.

При отчитане влиянието на различни фактори върху времето до настъпване на MACE с помощта на Кокс-регресионен анализ посочената по-горе зависимост губи своята статистическа значимост – фигура 52. Това означава, че в определяне на времето до настъпване на MACE по-значимо е влиянието на фактори, различни от избора на стратегия.



Фигура 51. Каплан-Майер криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти без БН според избора на стратегия.



Фигура 52. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти без БН според избора на стратегия.

### 3.3. Групи с различен риск

Разделянето на пациентите в различни рискови групи беше направено според GRACE индекса (точков сбор) за оценка на риска за обща смъртност и миокарден инфаркт при пациенти с ОКС без елевация на ST сегмента. Високорисковите пациенти в случая са дефинирани като тези с GRACE  $\geq$  140. По този начин в групата с висок риск попадат 28 пациенти (15.7%), а останалите 150 болни (84.3%) формират групата с нисък (невисок) риск.

#### 3.3.1. Пациенти с висок риск

##### 3.3.1.1. Изходни характеристики в изследваните групи

Таблица 31 представя демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания при пациентите с висок риск, разделени според избора на стратегия.

Таблица 31. Обща характеристика при пациентите с висок риск според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 16	Селективна инвазивна стратегия n = 12	Статистическа значимост (p)
Възраст – средна стойност $\pm$ СО	73.4 ( $\pm$ 10.1)	70.8 ( $\pm$ 10.6)	0.502
Жени – брой (%)	4 (25%)	4 (33.3%)	0.691
АХ – брой (%)	16 (100%)	11 (91.7%)	0.429
ЗД – брой (%)	5 (31.3%)	5 (41.7%)	0.698
ЗД инсулино-лечение – брой (%)	2 (40%)	2 (40%)	0.85
Дислипидемия – брой (%)	16 (100%)	8 (66.7%)	<b>0.024</b>
ИТМ – средна стойност $\pm$ СО	28.3 ( $\pm$ 6.1)	29.2 ( $\pm$ 5.5)	0.82
Пушачи – брой (%)	8 (50%)	4 (33.3%)	0.459
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	4 (25%)	3 (25%)	1
Преживян МИ – брой (%)	9 (56.3%)	9 (75%)	0.434
Проведена ПКИ – брой (%)	4 (25%)	1 (8.3%)	0.355
Анамнеза за СН – брой (%)	6 (37.5%)	1 (8.3%)	0.184
Известна МСБ – брой (%)	5 (31.3%)	2 (16.7%)	0.662

Единственият критерии, по който двете групи се различават помежду си, е честотата на срещане на дислипидемия – значително по-висока при пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия.

Клиничните характеристики на високо-рисковите пациенти са представени и сравнени според избора на стратегия в таблица 32. Клиничните характеристики не се различават значимо между групите с избор на ранна и селективна инвазивна стратегия. Изключение прави единствено изходното ниво на СРК, което е по-високо при пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия в сравнение с тези с избор на ранна такава.

Изходната електрокардиографската находка при пациентите с висок риск в двете изследвани групи е представена на фигура 53. От тази фигура става ясно, че ЕКГ данните при хоспитализация не се различават значимо между пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия.

Таблица 32. Клинични характеристики при пациентите с висок риск според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 16	Селективна инвазивна стратегия n = 12	Статистическа значимост (p)
Стенокардия 24 ч преди хоспитализация – брой (%)	6 (37.5%)	9 (75%)	0.067
Предшествващ прием на Аспирин – брой (%)	7 (43.8%)	8 (66.7%)	0.267
СРК – медиана (25-75 перс)	50 (34.3-92)	138.5 (61.5-264.3)	<b>0.047</b>
МВ – средна стойност ± СО	20.9 (± 19.4)	27.1 (± 19)	0.406
Троп I – медиана (25-75 перс)	0.06 (0.016-0.44)	0.03 (0.01-0.353)	0.614
БН – брой (%)	7 (43.8%)	7 (58.3%)	0.704
Креатинин (μmol/l) – средна стойност ± СО	102.5 (± 24.4)	123.6 (± 37.4)	0.083
GRACE – средна стойност ± СО	170.5 (± 27.6)	161.2 (± 16.3)	0.308
TIMI Risk Score – средна стойност ± СО	3.9 (± 1.2)	3.9 (± 1.2)	0.965
Риск от голямо кървене – средна стойност ± СО	9.7 (± 4.2)	10.2 (± 3.4)	0.417
ОКС:			0.662
НАП – брой (%)	5 (31.3%)	2 (16.7%)	
NSTEMI – брой (%)	11 (68.7%)	10 (83.3%)	

Разпределението според TIMI Risk Score е представено и сравнено според избора на стратегия на фигура 54. Както t теста за независими променливи (табл. 32), така и Chi-Square статистиката, представена на фигурата, не показват значима разлика между групите, независимо от избора на ранна или селективна инвазивна стратегия.

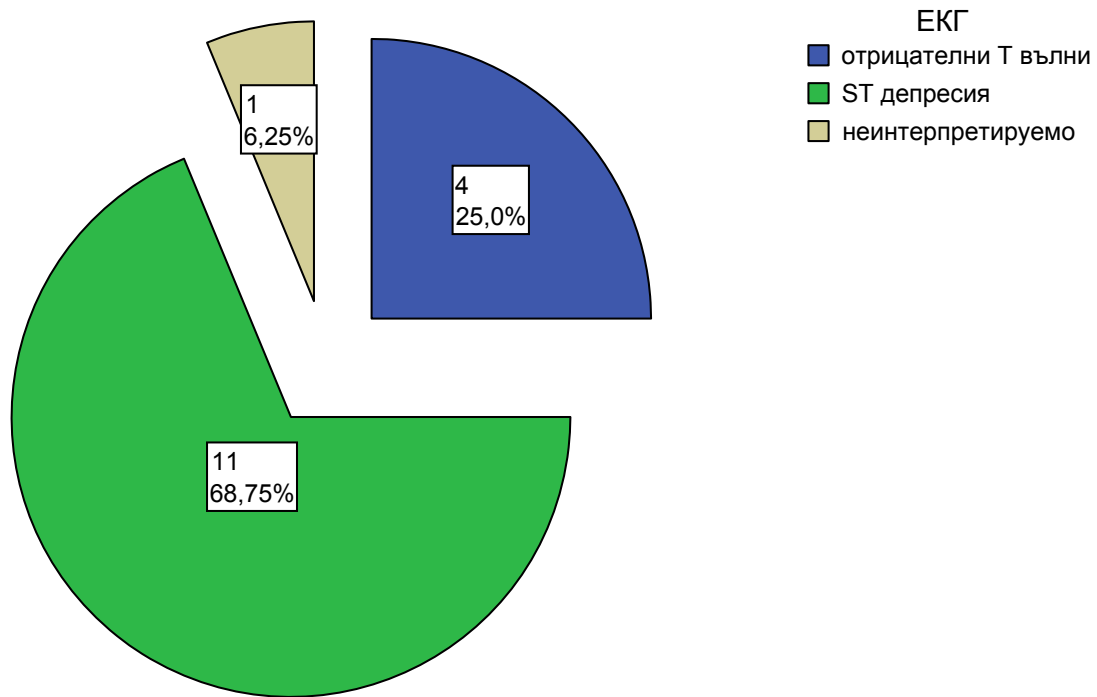
Медикаментозната терапия, проведена по време на хоспитализация, при високорисковите пациенти в двете поотделно разглеждани групи, е представена в таблица 33. Честотата на използваните медикаменти от различни фармакологични групи не се различава значимо между пациентите, разпределени на ранна или на селективна инвазивна стратегия.

Таблица 33. Фармакологично лечение при пациенти с висок риск

МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 16	Селективна инвазивна стратегия n = 12	Статистическа значимост (p)
Бета-блокатор – брой (%)	15 (93.8%)	10 (83.3%)	0.56
АСЕ инхибитор – брой (%)	14 (87.5%)	7 (58.3%)	0.103
Ангиотензин-рецепторен блокатор – брой (%)	1 (6.3%)	1 (8.3%)	1
Калциев антагонист – брой (%)	3 (18.8%)	1 (8.3%)	0.613
Нитрат – брой (%)	5 (31.3%)	5 (41.7%)	0.698
Аспирин – брой (%)	15 (93.8%)	12 (100%)	1
Клопидогрел – брой (%)	13 (81.3%)	12 (100%)	0.238
ГРПbIIIa – брой (%)	2 (12.5%)	1 (8.3%)	1
НМХ – брой (%)	16 (100%)	12 (100%)	1
Статин – брой (%)	14 (87.5%)	11 (91.7%)	1
Фибрат – брой (%)	1 (6.3%)	0	1

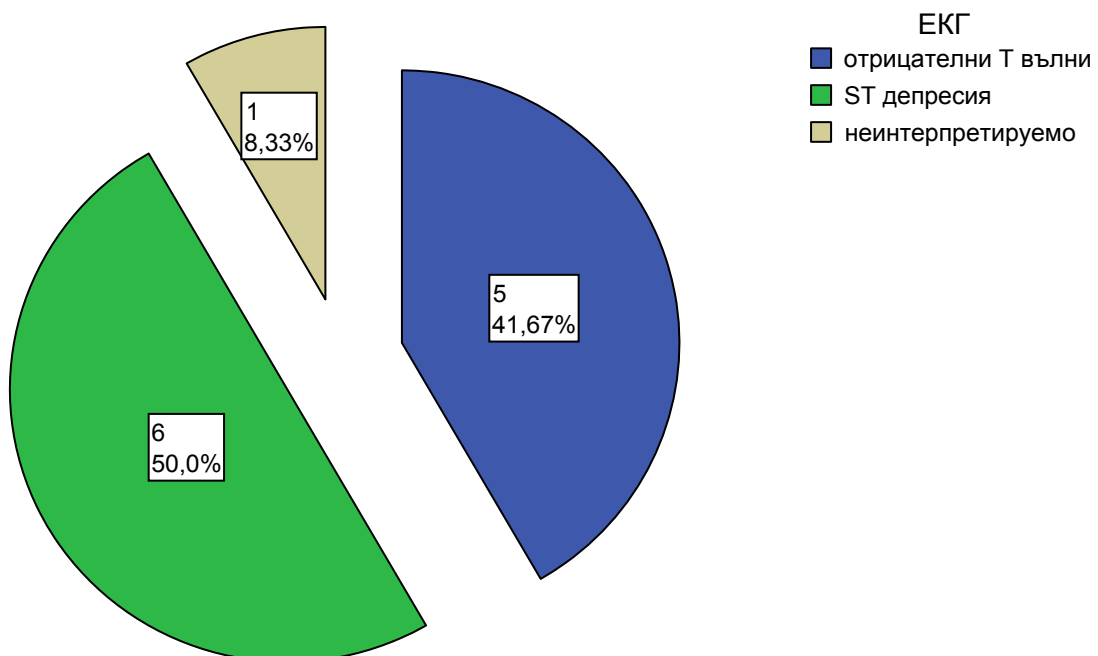
Броят на засегнатите коронарни съдове и таргетния коронарен съд са представени съответно на фигури 55 и 56. И по двата показателя не се установява статистически значима разлика при сравнение на пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия с тези, при които е избрана селективна инвазивна стратегия.

### GRACE $\geq$ 140 - ранна инвазивна стратегия



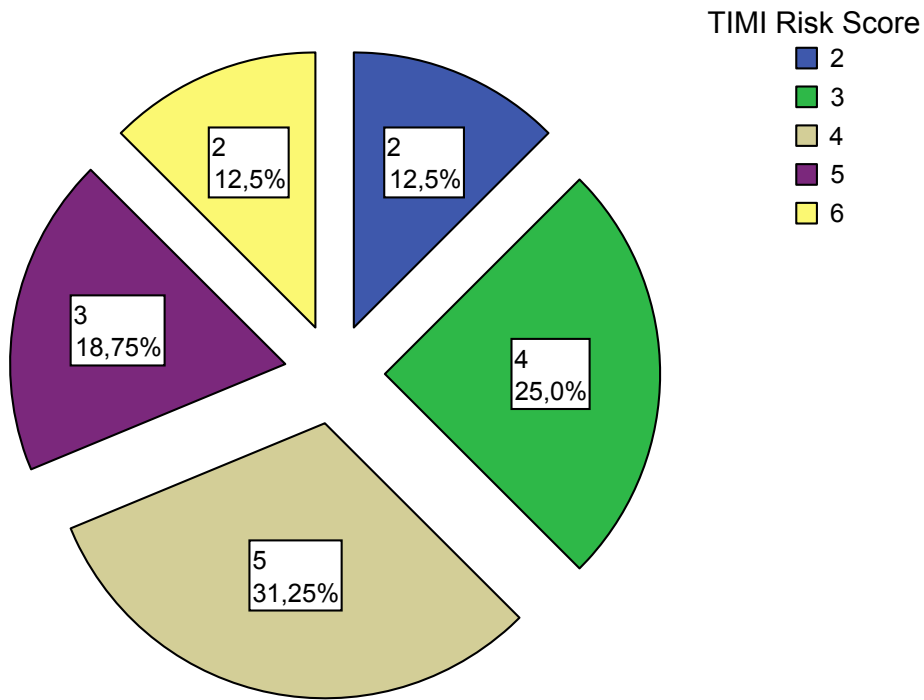
$p = 0.957$

### GRACE $\geq$ 140 - селективна инвазивна стратегия



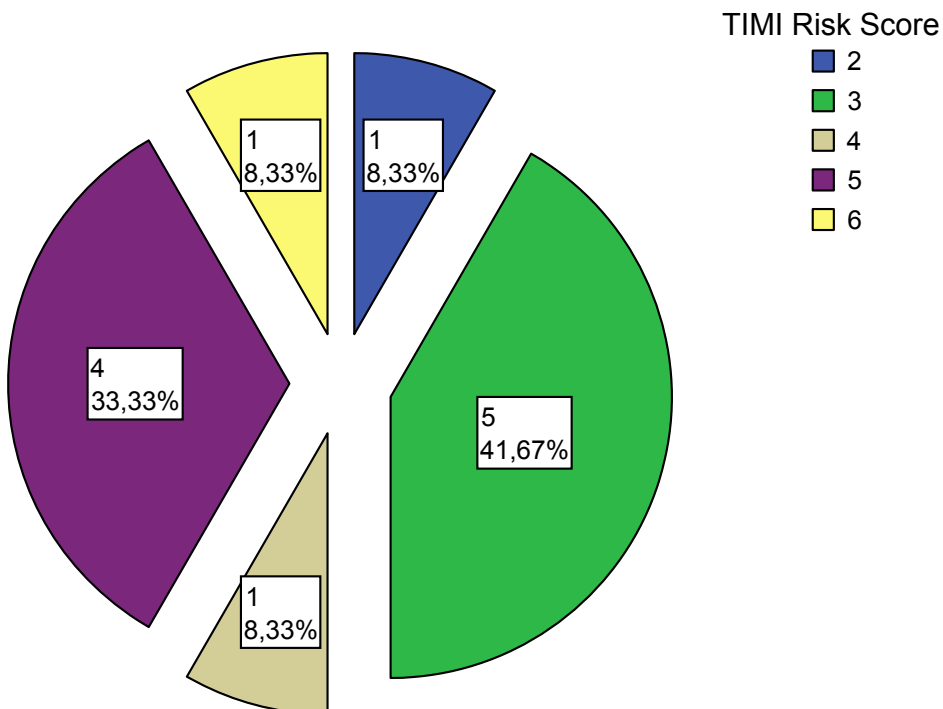
Фигура 53. Електрокардиографска находка при пациентите с висок риск, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

**GRACE  $\geq$  140 - ранна инвазивна стратегия**



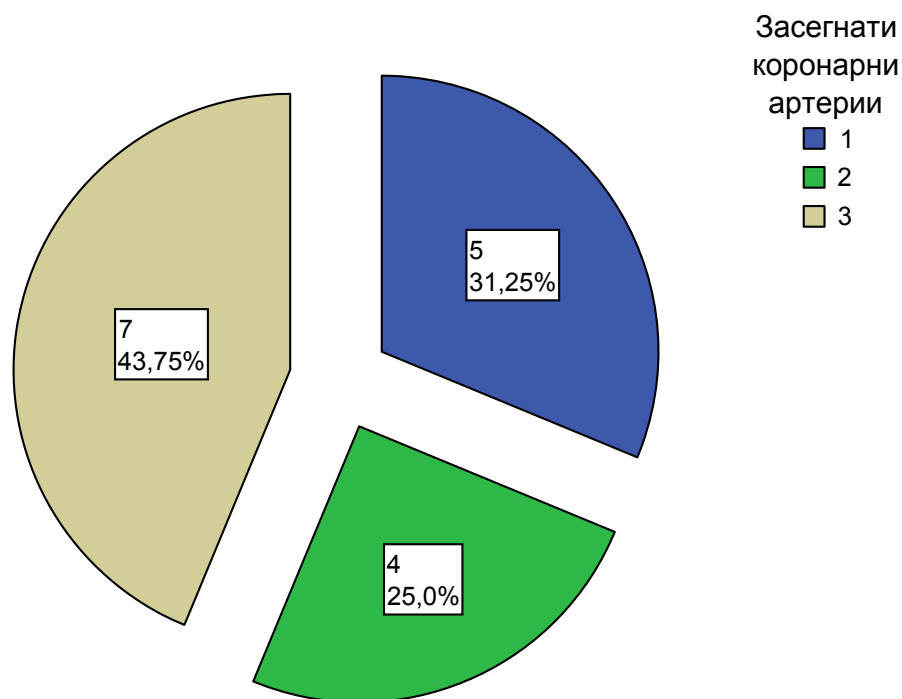
$p = 0.545$

**GRACE  $\geq$  140 - селективна инвазивна стратегия**



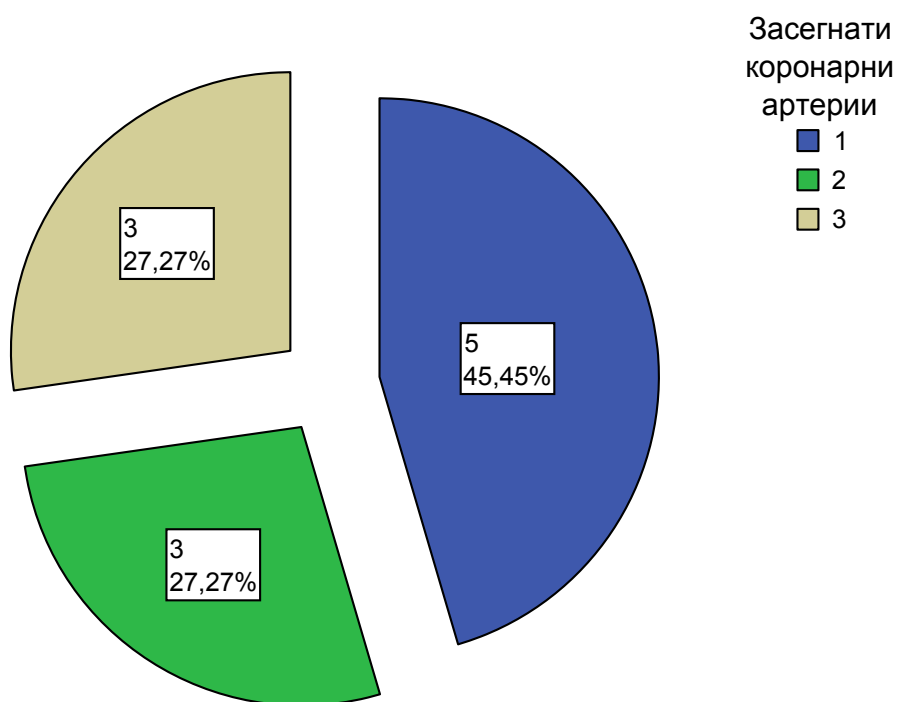
Фигура 54. Сравнение на разпределението по TIMI Risk Score според избора на стратегия при пациенти с висок риск

### GRACE $\geq$ 140 - ранна инвазивна стратегия



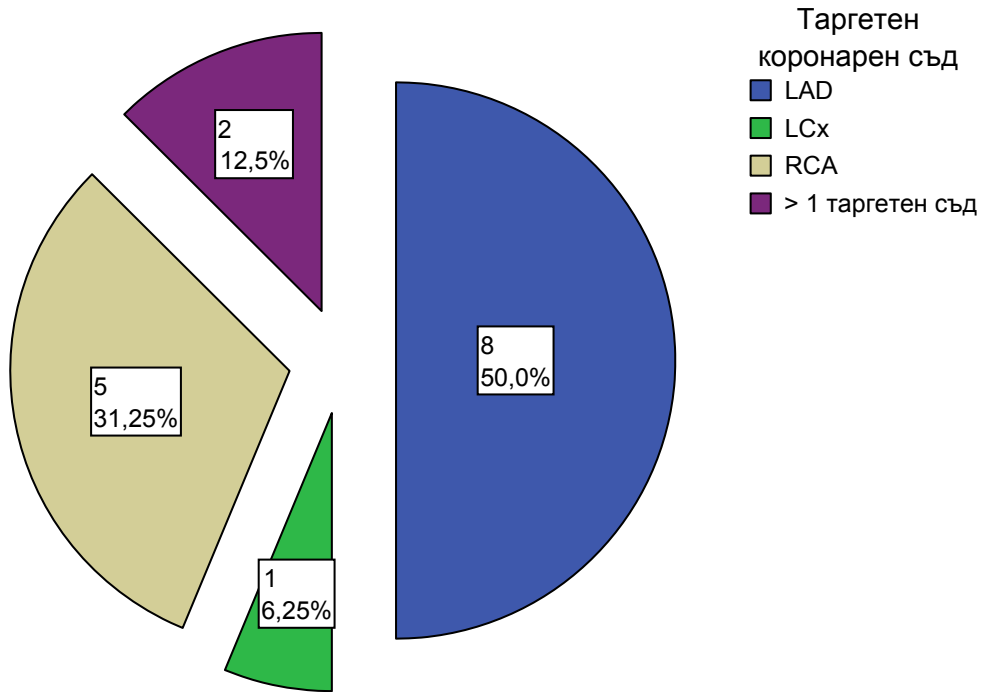
$p = 0.655$

### GRACE $\geq$ 140 - селективна инвазивна стратегия



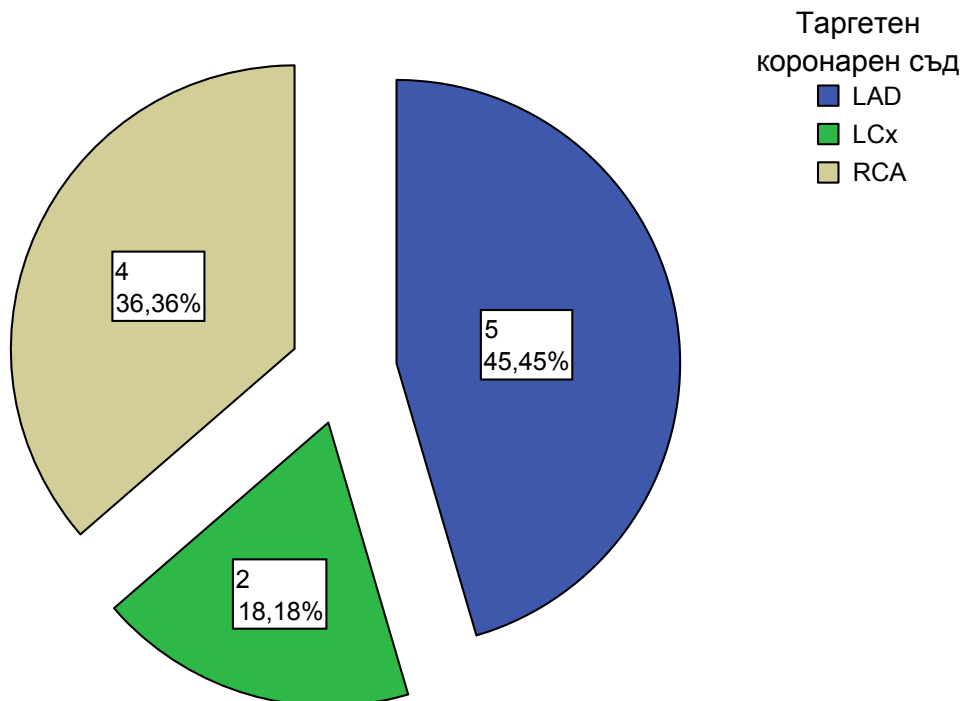
Фигура 55. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти с висок риск според избора на стратегия

**GRACE  $\geq$  140 - ранна инвазивна стратегия**



$p = 0.515$

**GRACE  $\geq$  140 - селективна инвазивна стратегия**



Фигура 56. Таргетен коронарен съд при пациенти с висок риск според избора на стратегия

Проведената коронарна интервенция при пациентите с висок риск, разпределени в групи според избора на стратегия, е представена на фигура 57. Както се вижда от фигура 57 пациентите с избор на ранна и селективна инвазивна стратегия не се различават значимо помежду си според проведената интервенция. Така посоченото сравнение се отличава в общи линии от сравненията за проведена интервенция според избора на стратегия при предходните подгрупови анализи – там пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия се различаваха от тези с избор на ранна инвазивна стратегия по по-високия брой на случаите без проведена интервенция. В случая с високо-рискови пациенти, обект на настоящия анализ, дори и при първоначално избрана селективна инвазивна стратегия, при почти всички пациенти (с изключение на един) е проведена коронарна интервенция в рамките на инициалната хоспитализация. Такова поведение е очаквано и оправдано предвид рисковия профил в групата: среден GRACE точков сбор - 161.2 ( $\pm$  16.3) и среден TIMI Risk Score - 3.9 ( $\pm$  1.2).

### 3.3.1.2. Проследяване на пациентите

По периода на проследяване двете групи не се различават значимо помежду си: 29.7  $\pm$  9.8 месеца и 23.8  $\pm$  14.6 месеца, съответно за пациентите, разпределени на ранна и на селективна инвазивна стратегия,  $p = 0.209$ .

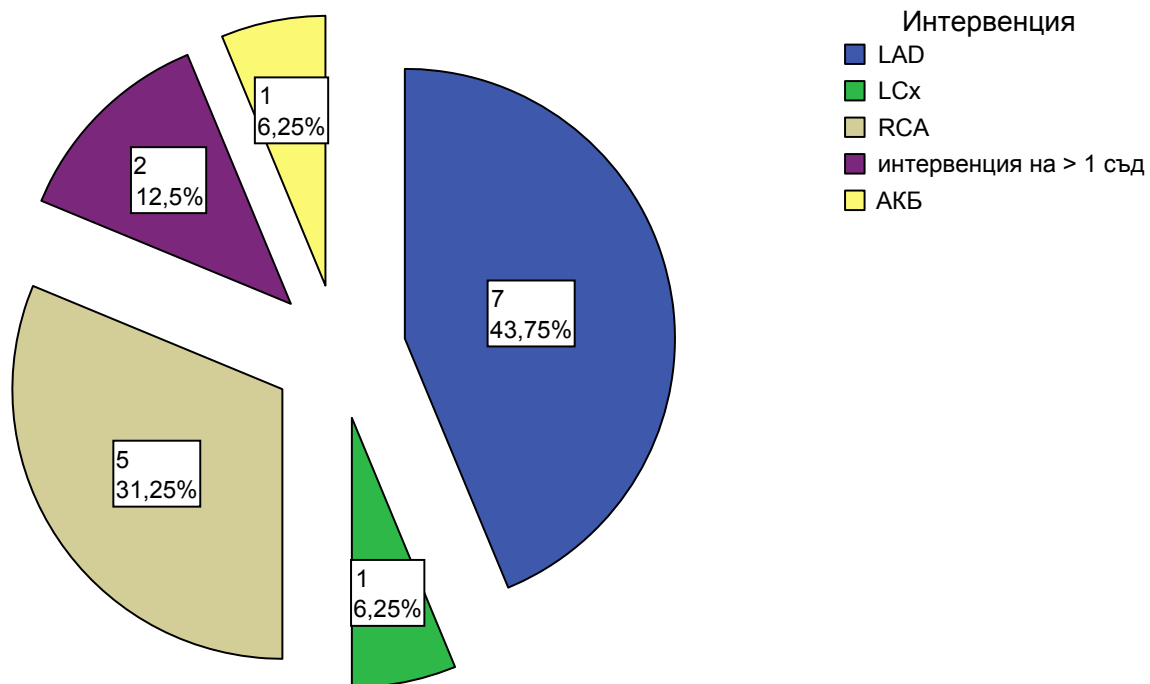
#### 3.3.1.2.1. Проследяване до 30-ти ден

Процентното разпределение на пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените нежеланите сърдечно-съдови събития, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 34.

Таблица 34. Честота на MACE при пациенти с висок риск до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

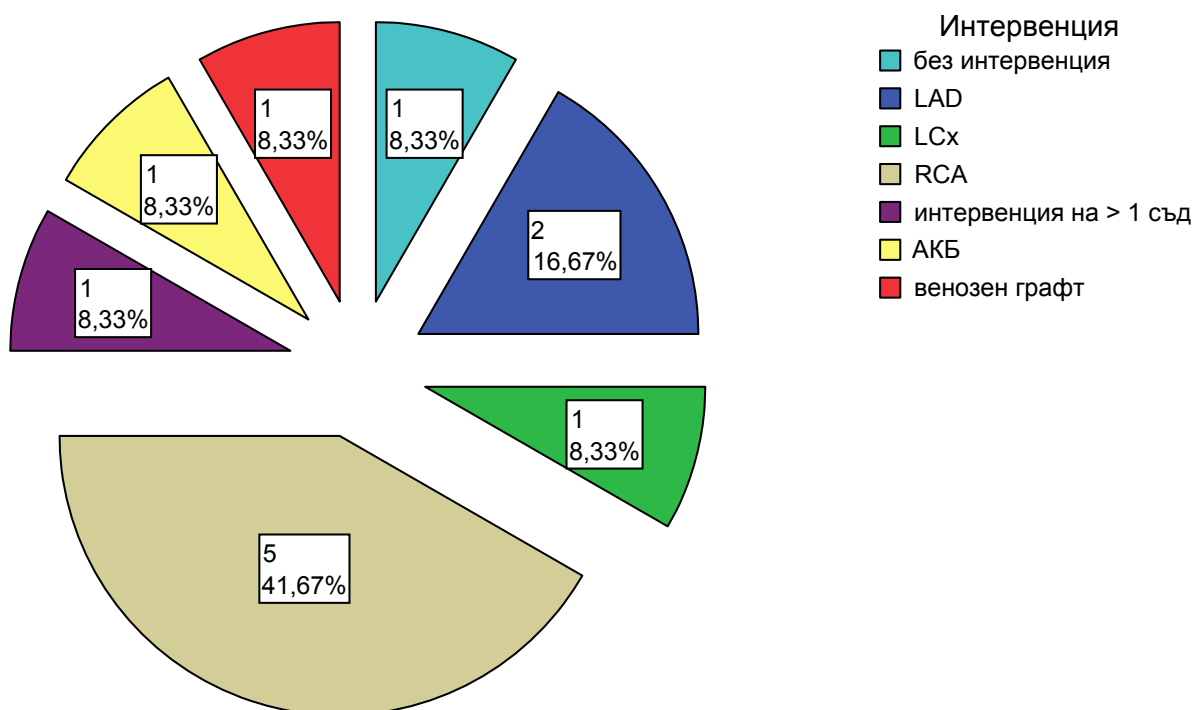
MACE	Ранна инвазивна стратегия n = 16  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 12  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	0	8 (66.7%)	< 0.001
Миокарден инфаркт	0	0	-
Повторна хоспитализация	0	6 (50%)	0.002
СКАГ	0	5 (41.7%)	0.008
Коронарна интервенция	0	4 (33.3%)	0.024
Прояви на СН	0	1 (8.3%)	0.429
Мозъчен инсулт	0	0	-
Смъртност	0	0	-
Пациенти с MACE	0	10 (83.3%)	< 0.001

**GRACE  $\geq$  140 - ранна инвазивна стратегия**



$p = 0.592$

**GRACE  $\geq$  140 - селективна инвазивна стратегия**



Фигура 57. Проведена коронарна интервенция при пациенти с висок риск според избора на стратегия

Резултатите от таблица 34 показват до каква степен ранната инвазивна стратегия при пациенти с висок риск повлиява честотата на МАСЕ. Прави впечатление липсата на каквито и да е нежелани събития до края на първия месец от изписването на пациентите при избор на ранна инвазивна стратегия и високата честота на такива събития – 10 болни или 83%, когато е избрана селективна инвазивна стратегия. Значимо по-ниска честота се наблюдава по отношение на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и комбинирана честота на срещане на МАСЕ в полза на ранната инвазивна стратегия. Трябва да се отчете фактът, че при 92% от пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, е проведена коронарна интервенция в рамките на първоначалната хоспитализация, така че в конкретния случай по-скоро се сравнява ефекта на ранната спрямо отложената инвазивна стратегия.

Сравнение на времето до настъпване на МАСЕ в този случай не можа да бъде проведено, поради липса на неблагоприятни сърдечно-съдови инциденти в групата с избор на ранна инвазивна стратегия.

### 3.3.1.2.2. Дългосрочно проследяване

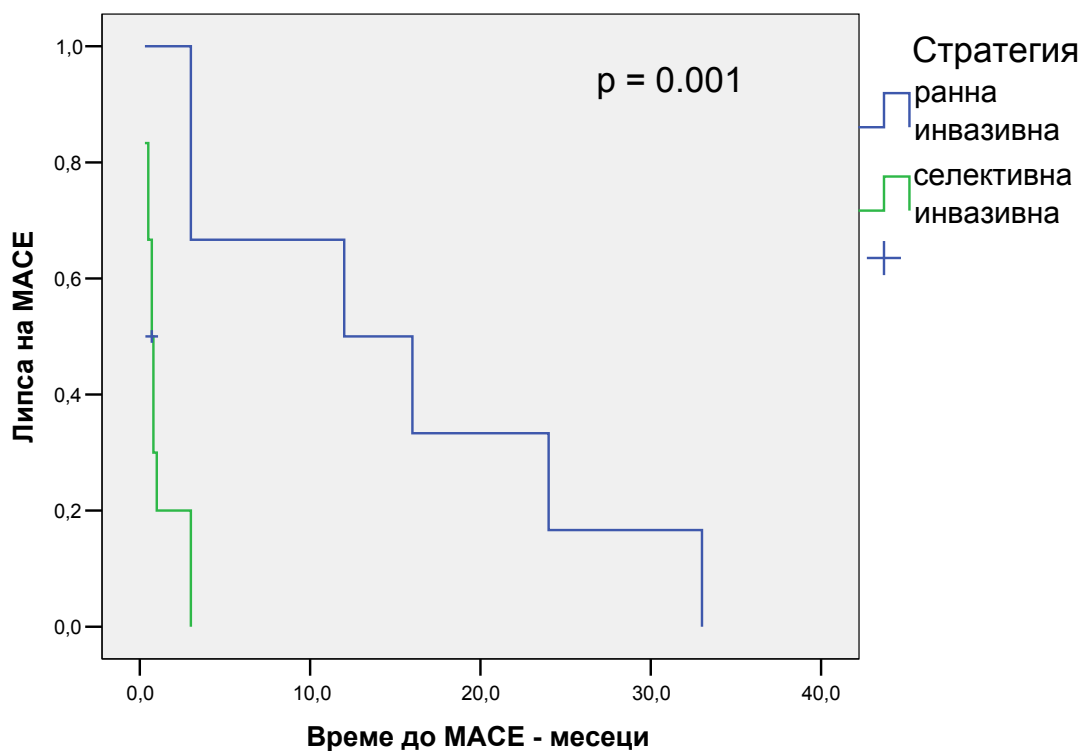
Съотношението на пациентите, при които е наблюдавано нежелано сърдечно-съдово събитие до края на периода на проследяване, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 35.

Таблица 35. Честота на МАСЕ при пациенти с висок риск до края на периода на проследяване според избора на стратегия

МАСЕ	Ранна инвазивна стратегия n = 16  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 12  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	4 (25%)	12 (100%)	< 0.001
Миокарден инфаркт	2 (12.5%)	3 (25%)	0.624
Повторна хоспитализация	5 (31.3%)	12 (100%)	< 0.001
СКАГ	4 (25%)	11 (91.7%)	0.001
Коронарна интервенция	4 (25%)	11 (91.7%)	0.001
Прояви на СН	3 (18.8%)	4 (33.3%)	0.418
Мозъчен инсулт	1 (6.3%)	1 (8.3%)	1
Смъртност	2 (12.5%)	0	0.492
Пациенти с МАСЕ	6 (37.5%)	12 (100%)	0.006

От таблица 35 се вижда, че както при ранното, така и при дългосрочното проследяване, разликата в честотата на МАСЕ между двете стратегии е значима. Всички високо-рискови пациенти, разпределени на селективна инвазивна стратегия претърпяват поне два (а в 92% от случаите и четири) нежелани сърдечно-съдови инцидента – рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и нова интервенция. При избор на ранна инвазивна стратегия МАСЕ се наблюдава само при приблизително една трета от пациентите.

Времето до настъпване на МАСЕ при пациенти с висок риск е сравнено според избора на стратегия с помощта на Каплан-Майер криви за преживяемост – фигура 58.



Фигура 58. Каплан-Майер криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти с висок риск според избора на стратегия.

От графика 58 се вижда, че освен по процентното съотношение на пациентите, при които се наблюдава МАСЕ, двете изследвани групи се различават и по времето до настъпване на неблагоприятното събитие. При пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, тези инциденти настъпват значително по-рано в сравнение с групата пациенти, при които е избрана ранна инвазивна стратегия.

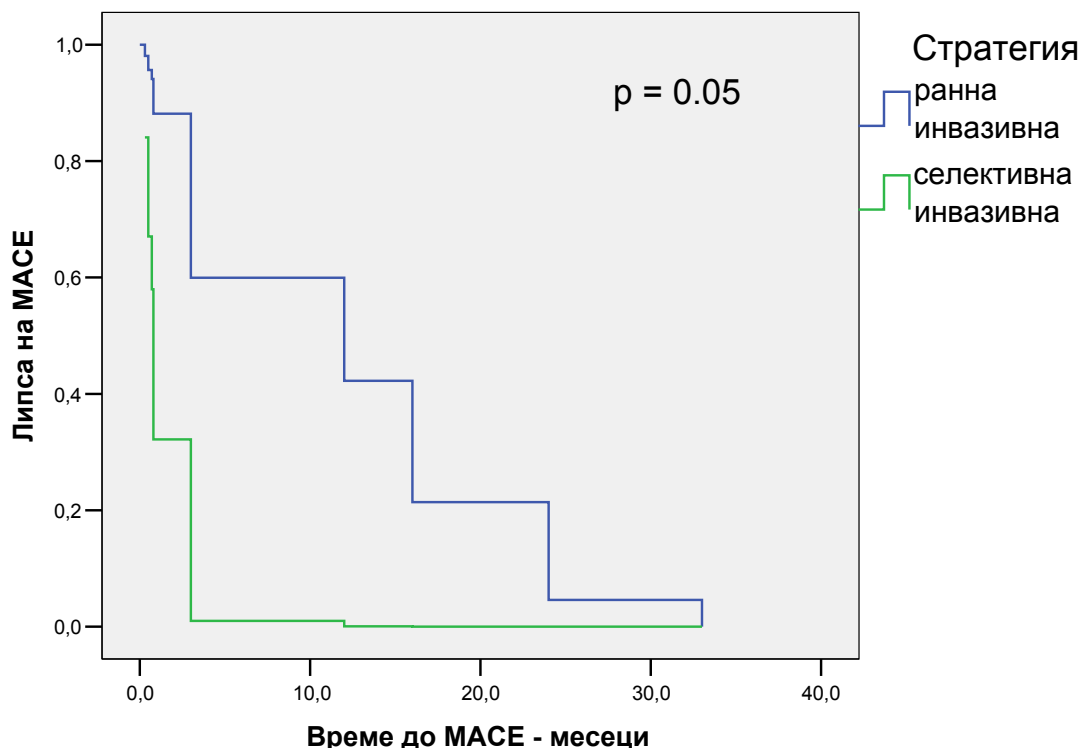
Отчитане влиянието на различни фактори върху времето до настъпване на МАСЕ беше проведено с помощта на Кокс-регресионен анализ – фигура 59. След този статистически анализ се отчита по-продължителен период от време до настъпване на МАСЕ при избор на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия с гранична статистическа значимост.

### 3.3.2. Пациенти с нисък риск

Нисък риск в рамките на настоящия анализ е дефиниран като GRACE < 140. На този критерий отговарят 150 пациенти – 84.3% от изследваната група.

#### 3.3.2.1. Изходни характеристики в изследваните групи

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания в групата с нисък риск са представени и сравнени според избора на стратегия в таблица 36.



Фигура 59. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти с висок според избора на стратегия.

Таблица 36. Обща характеристика при пациентите с нисък риск според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 60	Селективна инвазивна стратегия n = 90	Статистическа значимост (p)
Възраст – средна стойност $\pm$ СО	58.6 ( $\pm$ 10.1)	62 ( $\pm$ 11.5)	0.064
Жени – брой (%)	17 (28.3%)	28 (31.1%)	0.856
АХ – брой (%)	55 (91.7%)	80 (88.9%)	0.782
ЗД – брой (%)	17 (28.3%)	25 (27.8%)	1
ЗД инсулино-лечение – брой (%)	8 (47.1%)	10 (40%)	0.899
Дислипидемия – брой (%)	56 (93.3%)	64 (71.1%)	<b>0.001</b>
ИТМ – средна стойност $\pm$ СО	29.2 ( $\pm$ 5.8)	28.9 ( $\pm$ 6.7)	0.572
Пушачи – брой (%)	31 (51.7%)	36 (40%)	0.182
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	36 (60%)	26 (28.9%)	<b>&lt; 0.001</b>
Преживян МИ – брой (%)	26 (43.3%)	33 (36.7%)	0.495
Проведена ПКИ – брой (%)	19 (31.7%)	17 (18.9%)	0.082
Анамнеза за СН – брой (%)	3 (5%)	7 (7.8%)	0.74
Известна МСБ – брой (%)	2 (3.3%)	9 (10%)	0.201

От таблица 36 става ясно, че двете групи се различават помежду си по високата честота на дислипидемия и наличие на фамилна анамнеза за ИБС при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с тези, разпределени на селективна инвазивна стратегия.

Клиничните характеристики на пациентите в двете изследвани групи са представени на таблица 37.

Таблица 37. Клинични характеристики при пациентите с нисък риск според избора на стратегия

ПОКАЗАТЕЛ	Ранна инвазивна стратегия n = 60	Селективна инвазивна стратегия n = 90	Статистическа значимост (p)
Стенокардия 24 ч преди хоспитализация – брой (%)	20 (33.3%)	32 (35.6%)	0.862
Предшествващ прием на Аспирин – брой (%)	38 (63.3%)	69 (76.7%)	0.097
СРК – медиана (25-75 перс)	105.5 (65-154.8)	132 (91.3-216.5)	<b>0.007</b>
МВ – медиана (25-75 перс)	15 (11-22)	15 (10-26)	0.59
Троп I – медиана (25-75 перс)	0.035 (0.01-0.36)	0.012 (0.05-0.067)	<b>0.003</b>
БН – брой (%)	13 (21.7%)	8 (8.9%)	<b>0.032</b>
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ ) – средна стойност $\pm$ CO	88.1 ( $\pm$ 23.8)	89.8 ( $\pm$ 19.5)	0.631
GRACE – средна стойност $\pm$ CO	102.2 ( $\pm$ 26.1)	105 ( $\pm$ 21.3)	0.498
TIMI Risk Score – медиана (25-75 перс)	3 (2-4)	2 (2-3)	<b>0.006</b>
Риск от голямо кървене – средна стойност $\pm$ CO	5.5 ( $\pm$ 3.8)	5.1 ( $\pm$ 2.7)	0.258
ОКС:			0.495
НАП – брой (%)	36 (60%)	59 (65.6%)	
NSTEMI – брой (%)	24 (40%)	31 (34.4%)	

От таблица 37 се вижда, че пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, имат по-високи стойности на тропонин I, по-голяма честота на БН и по-висок TIMI Risk Score в сравнение с пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия. Последните, от своя страна, показват по-високи стойности на СРК.

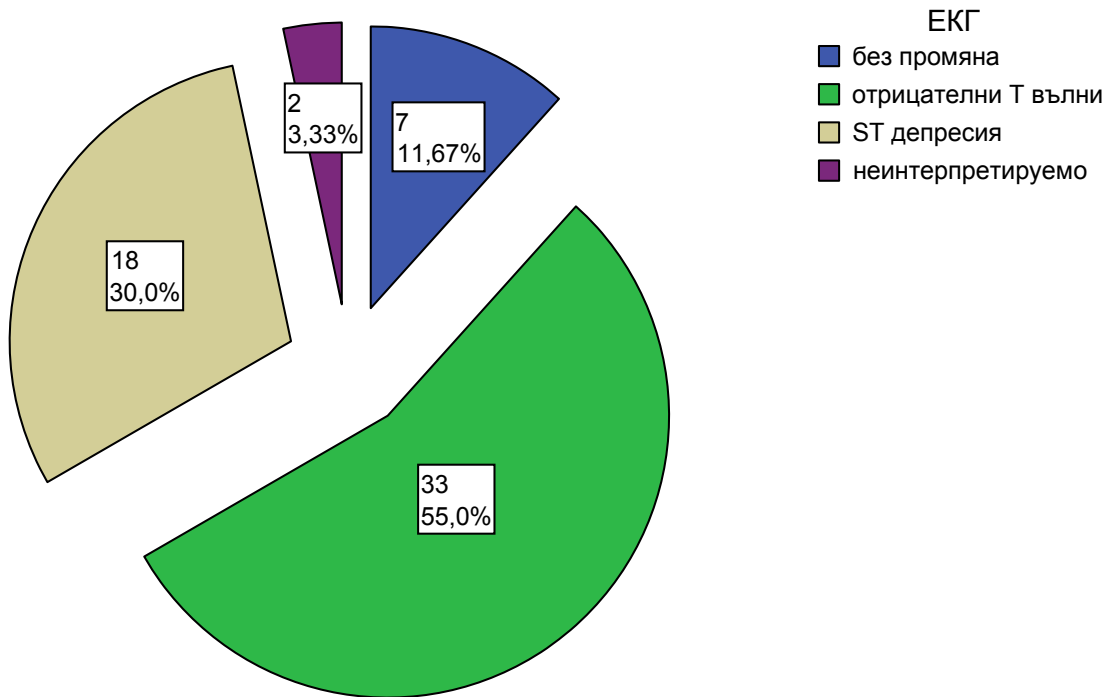
Изходните електрокардиографски данни при ниско-рисквите пациенти са представени и сравнени според избора на стратегия на фигура 60. По своята ЕКГ характеристика групите с избор на ранна и селективна инвазивна стратегия не се различават значимо помежду си.

Разпределението на пациентите според TIMI Risk Score е представено на фигура 61. Въпреки че стойностите на TIMI Risk Score, сравнени с помощта на Mann-Whitney U тест (таблица 37), показват значима разлика между двете групи с по-високи стойности при избор на ранна инвазивна стратегия, то сравнението на разпределението на пациентите по този показател с помощта на Chi-Square статистика не открива значима разлика в зависимост от избора на стратегия.

Използваните по време на хоспитализацията медикаменти са представени и съответно сравнени в двете изследвани групи в таблица 38. От таблицата се вижда, че пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия са със значимо по-висока честота на прием на клопидогрел и значимо по-ниска честота на прием на ангиотензин рецепторен блокер в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия. Както беше наблюдавано при голяма част от предишните поданализи, така и при ниско-рисквите пациенти, се наблюдава по-висока честота на приложение на нитро-препарат при избор на селективна инвазивна стратегия, свързан с опит за стабилизиране състоянието на пациентите при този тип стратегия.

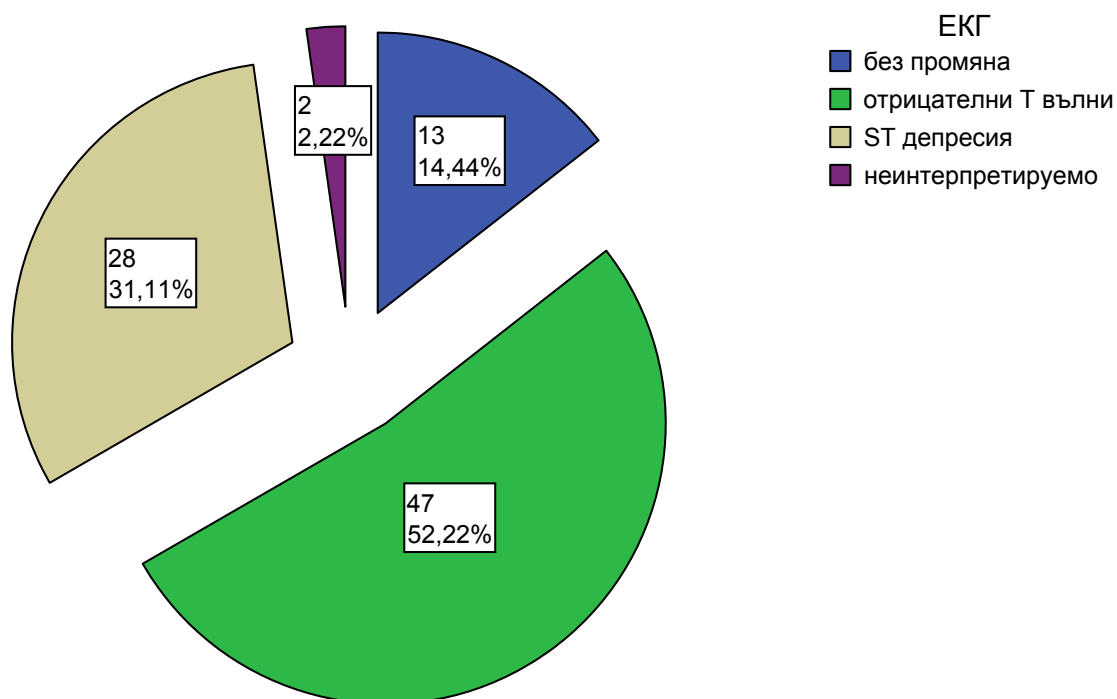
Броят на засегнатите коронарни артерии при изследваните пациенти е представен на фигура 62. По този показател двете групи пациенти се различават помежду си със значимо по-висок процент на ендоклоново и по-нисък процент на триклоново коронарно засягане при пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия в сравнение с тези, разпределени на ранна инвазивна стратегия.

### GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия



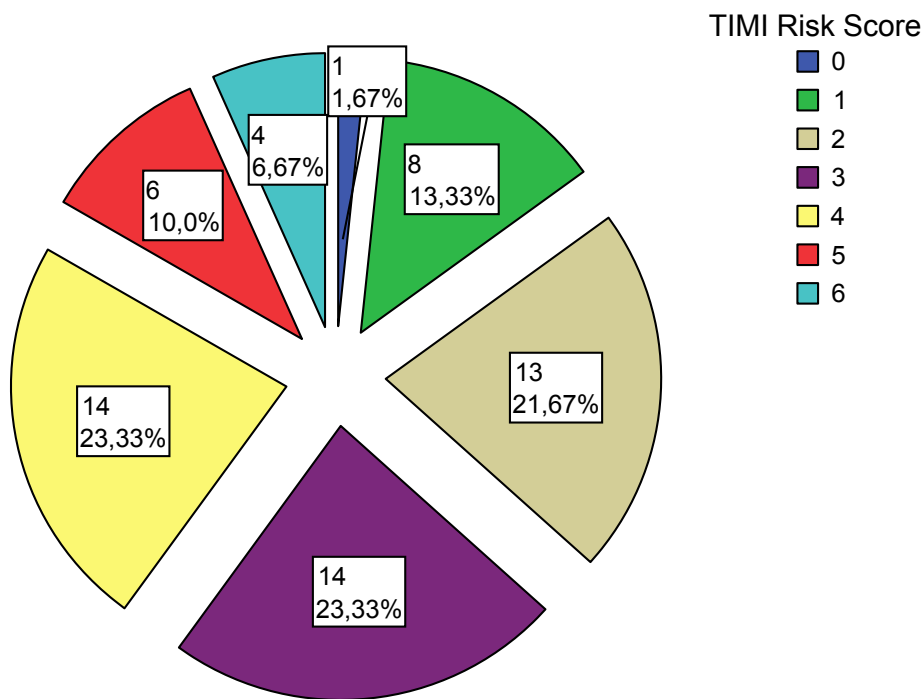
$p = 0.932$

### GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия



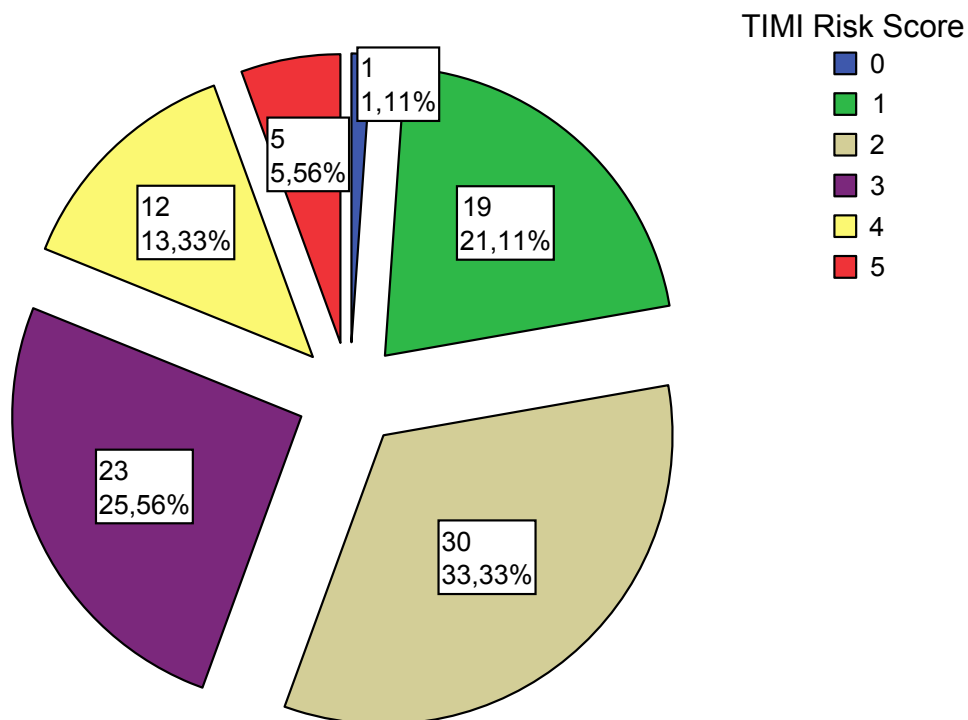
Фигура 60. Електрокардиографска находка при пациентите с нисък риск, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

**GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия**



p = 0.059

**GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия**



Фигура 61. Сравнение на разпределението по TIMI Risk Score според избора на стратегия при пациенти с нисък риск

Таблица 38. Фармакологично лечение при пациенти с нисък риск

МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 60	Селективна инвазивна стратегия n = 90	Статистическа значимост (p)
Бета-блокери – брой (%)	56 (93.3%)	73 (81.1%)	0.053
АСЕ инхибитор – брой (%)	54 (90%)	71 (78.9%)	0.079
Ангиотензин-рецепторен блокери – брой (%)	1 (1.7%)	11 (12.2%)	<b>0.028</b>
Калциев антагонисти – брой (%)	14 (23.3%)	25 (27.8%)	0.574
Нитрат – брой (%)	14 (23.3%)	54 (60%)	<b>&lt; 0.001</b>
Аспирин – брой (%)	56 (93.3%)	86 (95.6%)	0.714
Клопидогрел – брой (%)	55 (91.7%)	57 (63.3%)	<b>&lt; 0.001</b>
ГРПbIIIa – брой (%)	7 (11.7%)	6 (6.7%)	0.376
НМХ – брой (%)	57 (95%)	86 (95.6%)	1
Статин – брой (%)	54 (90%)	75 (83.3%)	0.338
Фибрат – брой (%)	4 (6.7%)	4 (4.4%)	0.714

Разпределението според таргетния коронарен съд в групите с ранна и селективна инвазивна стратегия е представено на фигура 63. Не се наблюдава значима разлика между пациентите в двете изследвани групи по този показател.

Проведената интервенция е представена и сравнена според избора на стратегия на фигура 64. Двете групи пациенти се различават значимо помежду си по показателя проведена интервенция. Броят пациенти, при които няма проведена коронарна интервенция, е значително по-висок при пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, в сравнение с тези, при които е избрана ранна инвазивна стратегия. При последните (ранна инвазивна стратегия) се наблюдава по-висока честота на интервенции върху ствола на лявата коронарна артерия и интервенции на повече от един съд.

### 3.3.2.2. Проследяване на пациентите

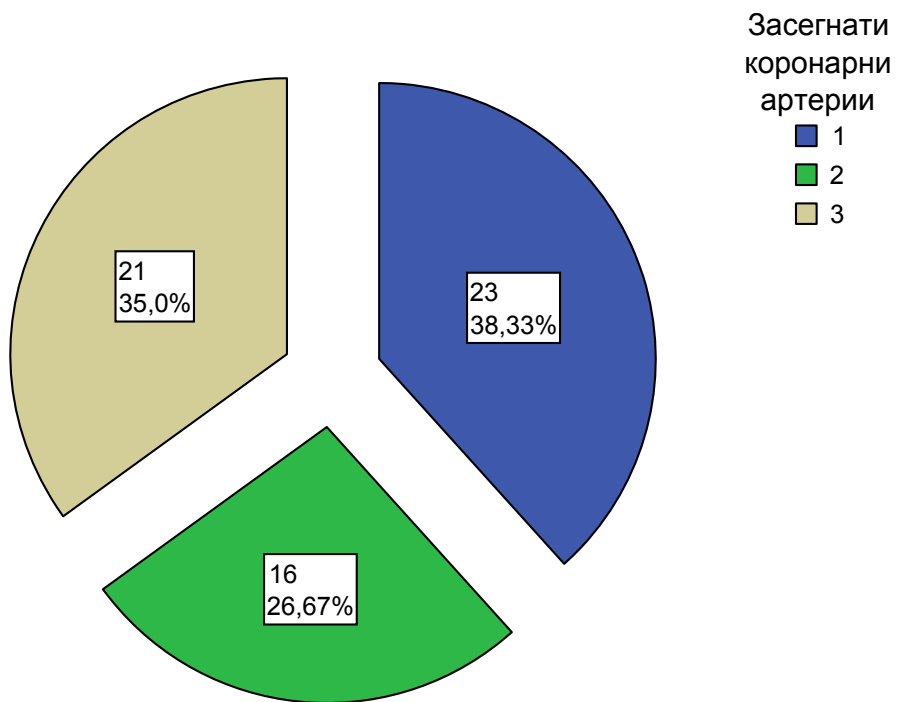
Периодът на проследяване е значимо по-дълъг при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия – 26.5 месеца (21-37 месеца) в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия – 11 месеца (5-34.3 месеца),  $p < 0.001$ .

#### 3.3.2.2.1. Проследяване до 30-ти ден

Процентното разпределение на пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените нежелани сърдечно-съдови събития, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 39. Честотата на рецидив на стенокардия е значимо по-висока в групата с избор на селективна инвазивна стратегия в сравнение с тази, при която поведението включва ранна инвазивна стратегия. По всички останали показатели, включително и по процентното съотношение на пациенти, при които е наблюдавано някое от всички търсени благоприятни събития, обаче, двете групи пациенти не показват съществена разлика помежду си.

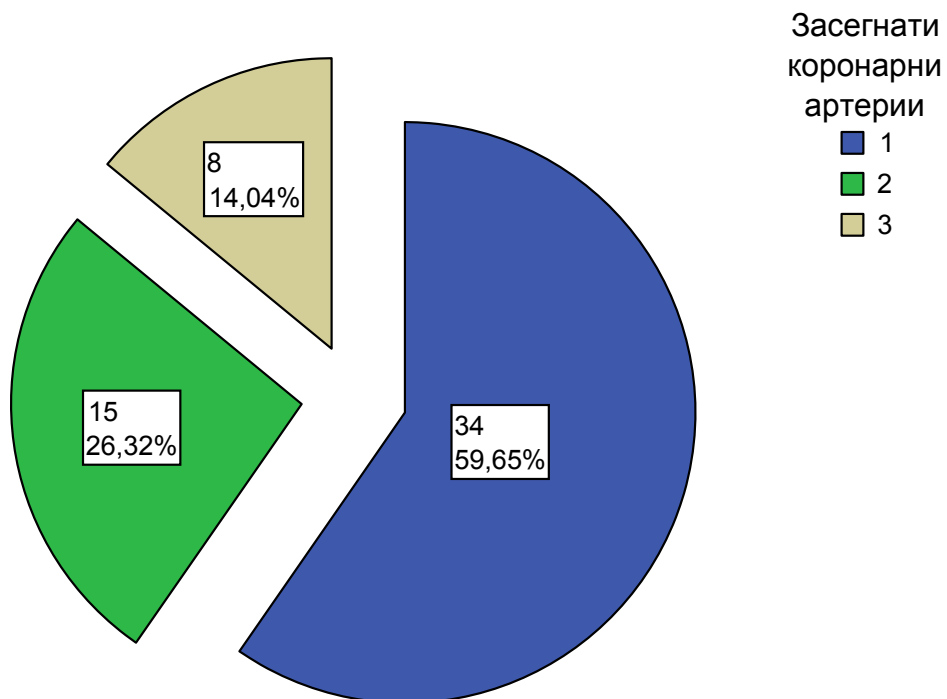
Времето да настъпване на МАСЕ в рамките на първия месец след дехоспитализация е определено с помощта на Каплан-Майер криви – фигура 65. Въпреки че честотата на някои от неблагоприятните инциденти (рецидив на стенокардия) е по-висока при пациенти с избор на селективна инвазивна стратегия, времето до настъпване на нежелано събитие не се различава значимо между двете изследвани групи.

### GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия



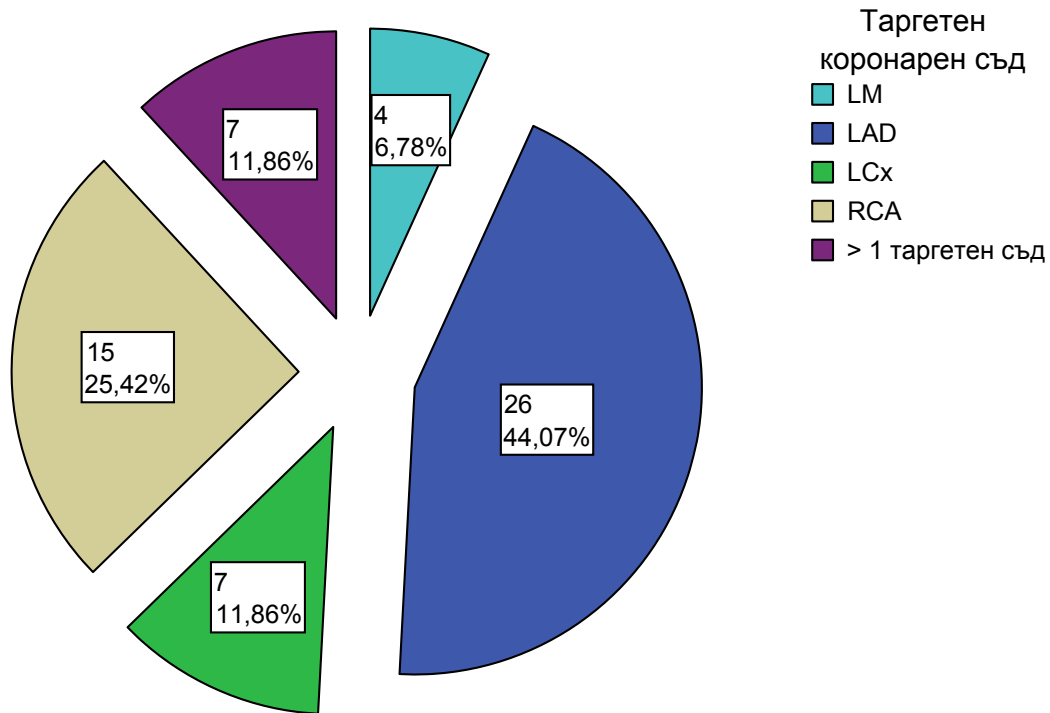
$p = 0.019$

### GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия



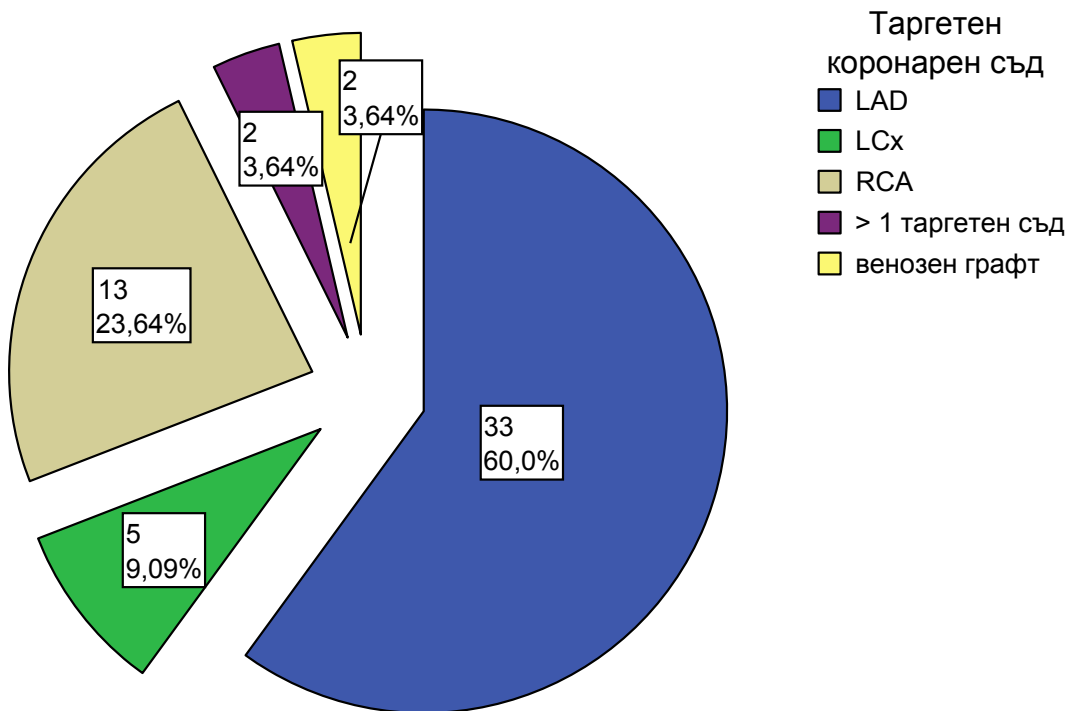
Фигура 62. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти с нисък риск според избора на стратегия

**GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия**



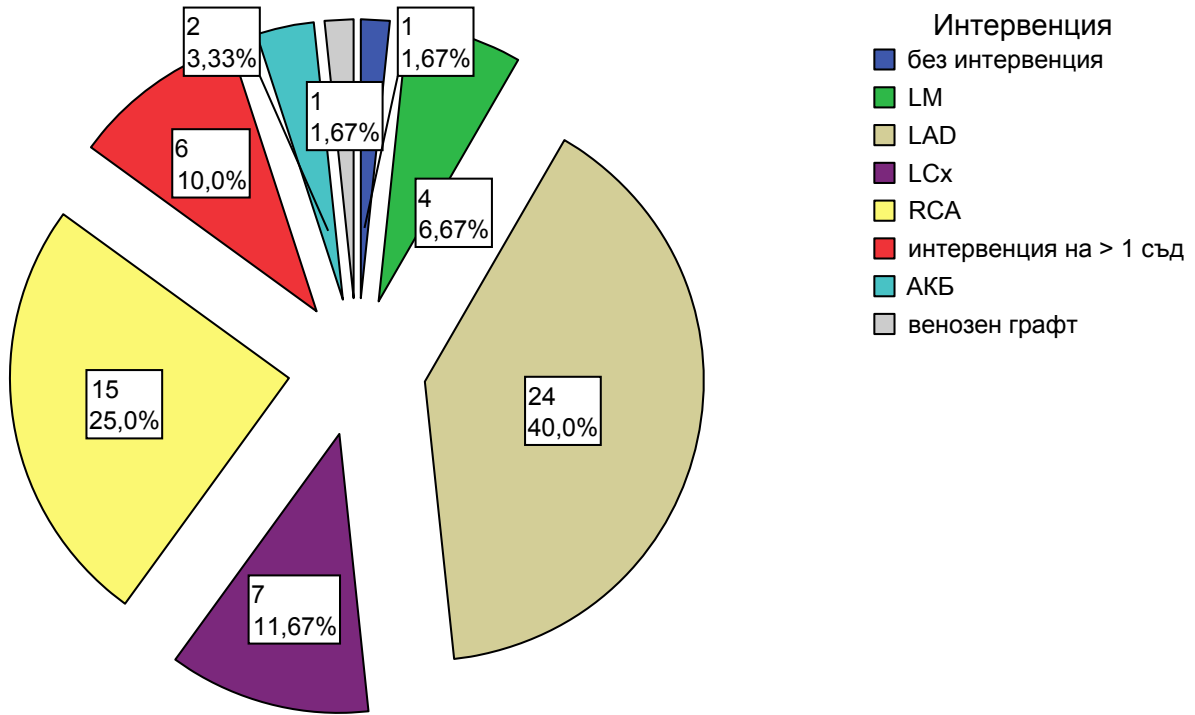
$p = 0.076$

**GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия**



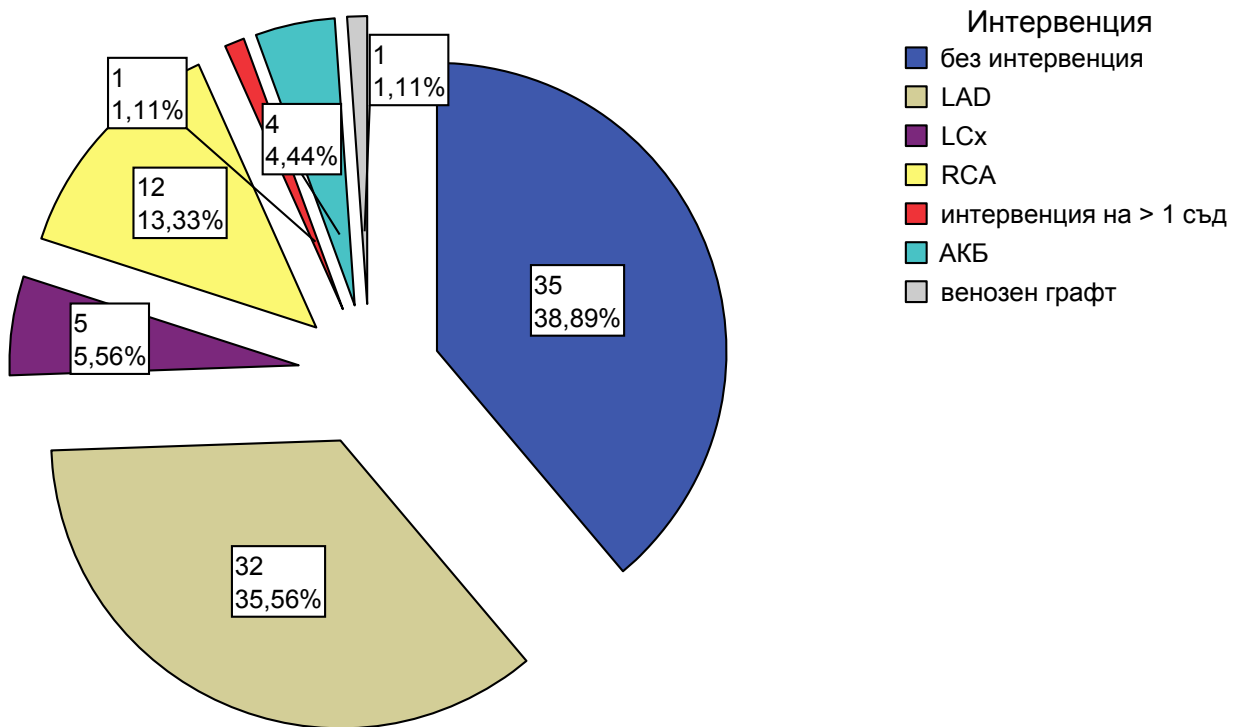
Фигура 63. Таргетен коронарен съд при пациенти с нисък риск според избора на стратегия

**GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия**



**p < 0.001**

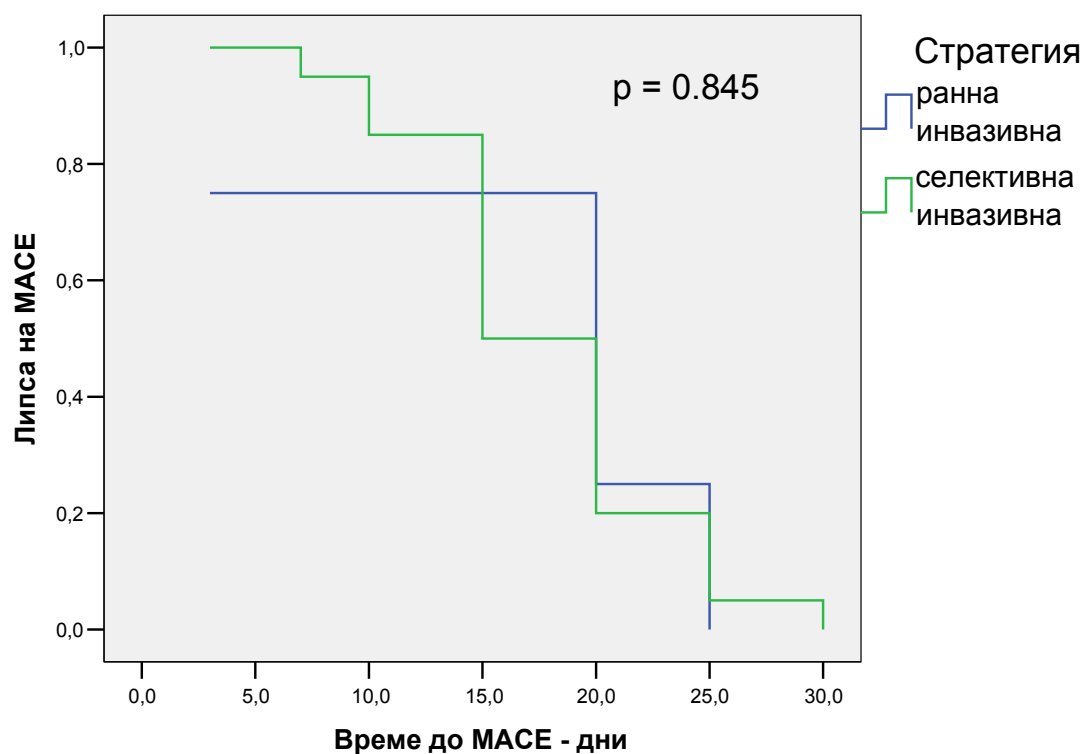
**GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия**



Фигура 64. Проведена коронарна интервенция при пациенти с нисък риск според избора на стратегия

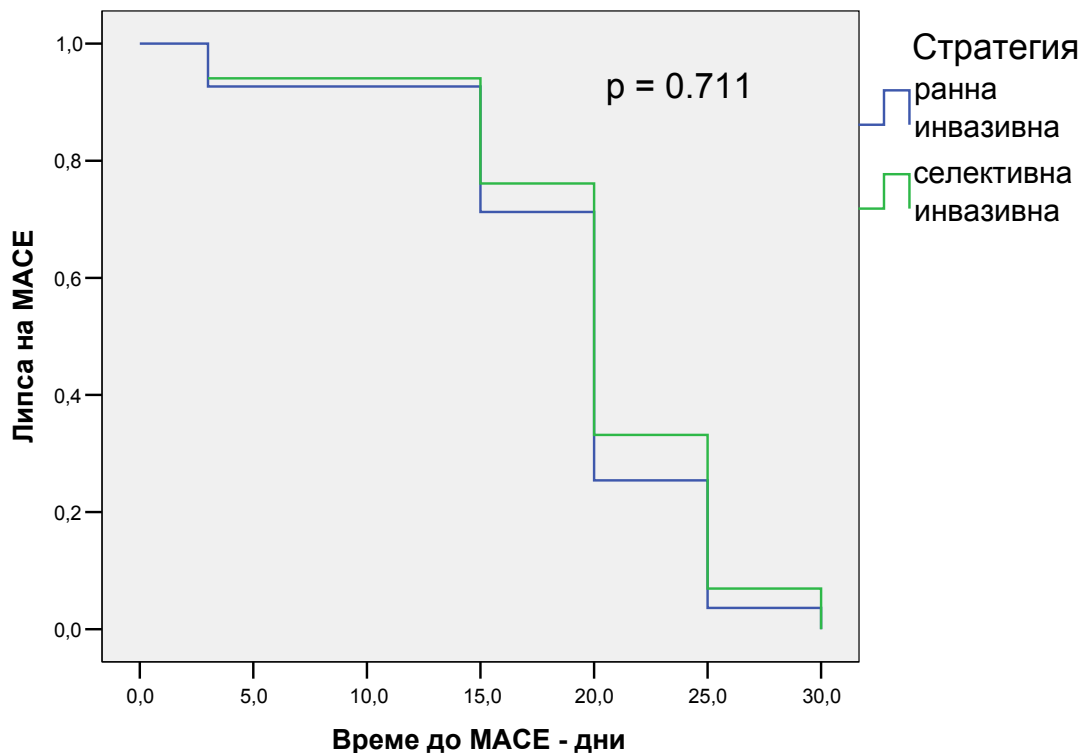
Таблица 39. Честота на MACE при пациенти с нисък риск до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

MACE	Ранна инвазивна стратегия n = 60  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 90  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	5 (8.3%)	20 (22.2%)	<b>0.027</b>
Миокарден инфаркт	0	2 (2.2%)	0.517
Повторна хоспитализация	4 (6.7%)	12 (13.3%)	0.281
СКАГ	4 (6.7%)	12 (13.3%)	0.281
Коронарна интервенция	4 (6.7%)	11 (12.2%)	0.406
Прояви на СН	1	3 (3.3%)	0.65
Мозъчен инсулт	0	0	-
Смъртност	0	0	-
Пациенти с MACE	6	20 (22.2%)	0.077



Фигура 65. Каплан-Майер криви за MACE до края на 30-тия ден при пациенти с нисък риск според избора на стратегия.

След отчитане влиянието на различни фактори с помощта на Кокс-регресионен анализ, отново се наблюдава липса на разлика във времето до настъпване на MACE при пациентите с нисък риск независимо от избора на ранна или селективна инвазивна стратегия – фигура 66.



Фигура 66. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на 30-тия ден при пациенти с нисък риск според избора на стратегия.

### 3.3.2.2.2. Дългосрочно проследяване

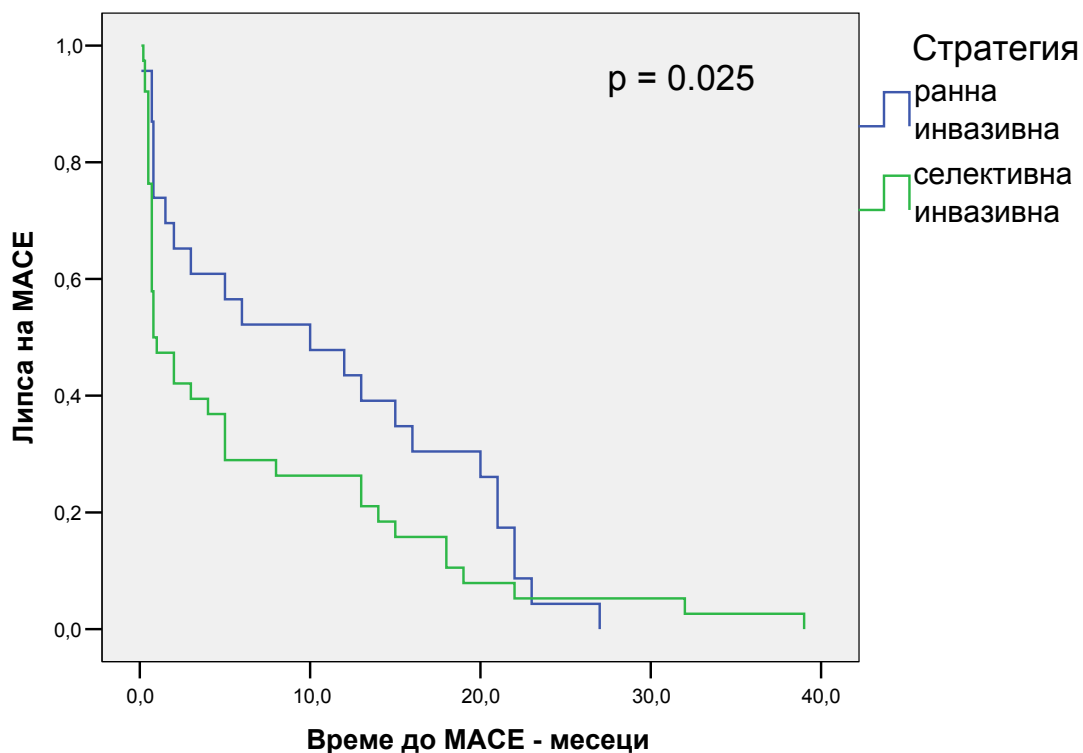
Процентното разпределение на пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените неблагоприятни сърдечно-съдови събития до края на периода на проследяване е представено и сравнено според избраната стратегия в таблица 40.

Таблица 40. Честота на МАСЕ при пациенти с нисък риск до края на периода на проследяване според избора на стратегия

МАСЕ	Ранна инвазивна стратегия n = 60  Честота брой (%)	Селективна инвазивна стратегия n = 90  Честота брой (%)	Статистическа значимост (p)
Рецидив на стенокардия	16 (26.7%)	33 (36.7%)	0.218
Миокарден инфаркт	0	9 (10%)	<b>0.011</b>
Повторна хоспитализация	17 (28.3%)	29 (32.2%)	0.718
СКАГ	12 (20%)	18 (20%)	0.187
Коронарна интервенция	11 (18.3%)	26 (28.9%)	0.177
Прояви на СН	8 (13.3%)	7 (7.8%)	0.281
Мозъчен инсулт	5 (8.3%)	3 (3.3%)	0.267
Смъртност	1 (1.7%)	3 (3.3%)	0.65
Пациенти с МАСЕ	23 (38.3%)	38 (42.2%)	0.735

От изложените в таблица 40 данни става ясно, че не се наблюдава разлика в честотата на настъпване на нито един от компонентите на MACE, а също и в общата честота на пациенти с MACE, при сравнение между двете групи пациенти. Изключение прави единствено честота на миокардния инфаркт при дългосрочното проследяване – отчита се значимо по-висок брой пациенти с настъпило подобно усложнение в групата с избор на селективна инвазивна стратегия в сравнение с тази, при която пациентите са разпределени на ранна инвазивна стратегия.

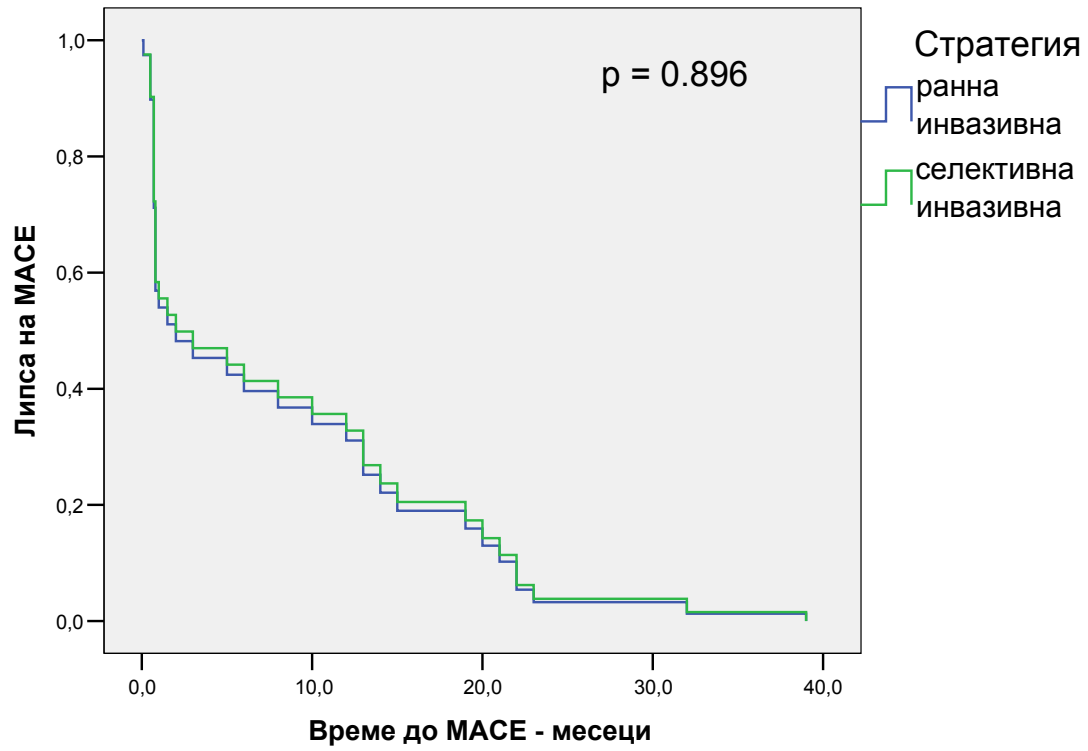
Времето до настъпване на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие в рамките на дългосрочното проследяване на пациентите беше оценено с помощта на Каплан-Майер анализ – фигура 67.



Фигура 67. Каплан-Майер криви за MACE до края на периода на проследяване при пациенти с нисък риск според избора на стратегия.

И въпреки че честотата на срещане на MACE (с изключение на миокардния инфаркт) не се различава значимо между групите, според Каплан-Майер анализа (фигура 67) по времето до настъпване неблагоприятните събития се отчита разлика, която отново е в полза на пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия – при тях нежеланите инциденти са значително по-отдалечени във времето в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия.

При отчитане на влиянието на различни потенциално определящи времето до настъпване на MACE фактори с помощта на Кокс-регресионен анализ (фигура 68) посочената по-горе зависимост загубва своето значение. Това означава, че времето, за което се наблюдава липса на нежелани събития, е по-продължително при избор на ранна в сравнение със селективна инвазивна стратегия, но тази зависимост се определя и от други фактори освен от избора на стратегия.



Фигура 68. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на периода на проследяване при пациенти с нисък според избора на стратегия.

## Изводи

1. Честотата на срещане на неблагоприятни сърдечно-съдови събития при пациентите с ОКС без елевация на ST сегмента в рамките на двугодишно проследяване е висока;
2. При пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, се наблюдава значително по-ниска честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и коронарна интервенция (както и обща честота на случаи с MACE) в рамките на първия месец след дехоспитализация в сравнение с пациентите, останали на селективна инвазивна стратегия;
3. При дългосрочното проследяване пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия, показват значимо по-ниска честота на рецидив на стенокардия, СКАГ, коронарна интервенция и на МИ, в сравнение с тези, останали на селективна инвазивна стратегия;
4. Времето до настъпване на MACE (периодът свободен от нежелани инциденти) е значително по-дълго при избор на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия;
5. В хода на ранното и дългосрочното проследяване на пациентите със ЗД, разпределени на ранна инвазивна стратегия се наблюдава значително по-ниска честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция, и обща честота на MACE в сравнение с диабетичите, при които стратегията е селективно инвазивна. Ранната инвазивна стратегия на фона на наличието на ЗД е свързана и със значително удължаване на периода, свободен от MACE;
6. При пациентите с БН се наблюдава понижена честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и обща честота на MACE при избор на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия, както в рамките на първия месец след дехоспитализация, така и в дългосрочен план. Ранната инвазивна стратегия в тази група е свързана със значително удължаване на интервала от време, свободен от MACE, в сравнение със селективната инвазивна стратегия;
7. В групата болни с висок риск ( $GRACE \geq 140$ ) се наблюдава значително намаление на честотата на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и обща честота на MACE, в рамките на краткосрочното и дългосрочно проследяване, свързано с приложение на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия. Времето до настъпване на MACE при високо-рисковите пациенти е значително по-дълго, когато избраната стратегия е ранна инвазивна;
8. При липса на ЗД, БН или  $GRACE \geq 140$  в най-общи линии разпределението на пациентите към различни терапевтични стратегии не повлиява значимо честота на настъпване на MACE при краткосрочно и дългосрочно проследяване, а също така не оказва влияние и върху времето до настъпване на нежелано сърдечно-съдово събитие.

## Приноси

1. Проведено е дългосрочно проследяване (средно две години) в немалка група проспективно събрани пациенти с ОКС без елевация на ST сегмента;
2. Установява се високо процентно съотношение (44%) на пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените неблагоприятни сърдечно-съдови събития, в рамките на проследяването. Това от своя страна подчертава необходимостта от насочена вторична профилактика и системно проследяване на тази популация след инициалното събитие;
3. Проучването демонстрира определени пропуски в медикаментозната терапия на пациентите с ОКС без елевация на ST сегмента, което е особено изразено в групата с избор на селективна инвазивна стратегия. Конкретното въздействие в тази насока (широко приложение на двойна антиагрегантна терапия при всички пациенти с НАП / NSTEMI) би имало голямо прогностично значение;
4. Настоящият анализ показва, че ранната инвазивна стратегия е безопасна и не е свързана с повишена честота МИ в началния период на проследяване;
5. Проведеното проучване установява предимства на ранната инвазивна стратегия в сравнение със селективната инвазивна стратегия при пациенти с ОКС без елевация на ST сегмента по отношение редукция на честотата на MACE и удължаване на периода от време, свободен от MACE;
6. Ползата от провеждането на ранна инвазивна стратегия е особено изразена в подгрупите пациенти със ЗД, БН и  $GRACE \geq 140$ . При липса на посочените високо-рискови характеристики предимствата на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия са значително по-малко;
7. За първи път в България (и едно от малкото подобни изследвания в международен план) проведеното проучване успява да сравни два терапевтични подхода (ранна и селективна инвазивна стратегия) в подгрупата пациенти с ОКС без ST елевация и наличие на ХБН. Посоченото сравнение категорично доказва предимствата на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия по отношение редукция на честотата на MACE и удължаване на периода, свободен от пободни неблагоприятни инциденти в тази конкретна подгрупа.