МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ– СОФИЯ

Катедра по сърдечно-съдова хирургия
и инвазивна кардиология
Ръководител: Проф. д-р Димитър Петков, д.м.н.

Д-р Ива Николаева Димитрова

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

НА ТЕМА:

Остър миокарден инфаркт при млади пациенти – демографски, рисков, клиничен профил, ангиографска характеристика и прогноза. Сравнителен анализ при пациенти под и над 45 години

За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Кардиология ”

Научен ръководител:

Проф. д-р Диана Трендафилова-Лазарова, д.м.

София, 2024

Съдържание

Използвани съкращения и означения.....6

I. ВЪВЕДЕНИЕ.....8

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 12

1. Епидемиология:.....12
2. Рискови фактори.....17
3. Патогенеза.....29
    3.1. Атероматозна коронарна артериална болест.....29
    3.2. Неатероматозна коронарна артериална болест.....29
    3.3. МИ, свързан със злоупотреба със субстанции 31
    3.4. Хиперкоагулационни състояния……31
4. Клинична картина и време до представяне.....32
5. Клинична презентация.....38
    5.1. STEMI vs NSTEMI.....38
    5.2. Локализация на МИ.....40
    5.3. ФИЛК.....41
6. Ангиографска находка.....42
7. MINOCA.....52
8. Прогноза.....57
9. МИ при бременни.....83

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 89

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 91

1. Материал**……..91**
1.1. Изследвани лица - определяне на групите.....91
1.2. Критерии за включване и изключване от проучването….....93
    1.2.1. Включващи критерии.....93
    1.2.2. Изключващи критерии.....94

2. Методи.....94
2.1. Диагностичен алгоритъм.....94
2.2. Терапевтичен алгоритъм.....99
2.3. Вътреболнични усложнения.....103
2.4. Проследяване.....104
2.5. Статистическа обработка на данните.....106

V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ 108

1. Сравнителен анализ на показателите възраст, пол, рискови фактори, изходни характеристики на двете групи пациенти с ОМИ.....108
1.1. Разпределение по възраст.....108
1. 2. Разпределение по пол….....108
1.3. Сравнителен анализ на рисковия профил в двете групи.....109
1.4. Сравнителен анализ на други основни характеристики (преживян МИ и предходна реваскуларизация) в двете групи.....112
2. Сравнителен анализ по отношение на клиничната изява.....113
2.1. Разлика в наличието на предходна ангина между двете групи.....113
2.2. Сравнение между двете групи по отношение на симптоматиката при представяне.....114
2. 3. Сравнителен анализ между двете групи по отношение на времето изминало от началото на симптоматиката до представяне в лечебното заведение.....115
2.4. Сравнителен анализ между двете групи по отношение на степента на остра сърдечна недостатъчност при представяне.....117
2.5. Съотношение на STEMI/NSTEMI в групите.....118
2.6. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по локализацията на инфаркта.....119
2.7. Сравнителен анализ между групите по отношение на ехографски и лабораторни показатели.....119
2.7.1. Ехографски показатели.....119
2.7.2. Лабораторни показатели.....122
3. Сравнителен анализ по отношение ангиографски характеристики и процедурни особености.....122

3.1. Съдов артериален достъп.....122
3.2. Инфарктна артерия.....123
3.3. Брой ангажирани артерии.....124
3.4. Засягане на LMA.....126
3.5. PCI.....127
3.6. Процедурен успех.....128
4. Сравнителен анализ между групите по отношение на реализираните вътреболнични усложнения и престой.....128
5. Вътреболнична смъртност в двете групи.....130
5.1. Сравнителен анализ на вътреболничната смъртност в двете групи.....130
5.2. Фактори, влияещи върху вътреболничната смъртност за всяка група по отделно.....131
6. Проследяване на първа и втора година.....134
6.1. Сравнителен анализ по отношение на смъртност по всяка причина на първа и втора година.....134
6.2. Сравнителен анализ по отношение на настъпили нежелани сърдечно-съдови събития (MACE) на първата и втората година.....136
6.3. Сравнителен анализ по отношение на преживяемост и преживяемост без MACE на първата и втората година.....141
6.4. Фактори, влияещи върху смъртността по всяка причина до 2 година за всяка група по отделно (Унивариантен анализ).....143
6.5. Фактори, влияещи върху вероятността за настъпване на MACE до 2 година за всяка група по отделно (Унивариантен анализ).....145

VI. ОБСЪЖДАНЕ.....149

1. Демографска характеристика.....150
2. Рискови фактори.....151
3. Клинична картина.....158
3.1. Наличие на предходна ангина.....158
3.2. Симптоматика при представяне.....159
3.3.Време от начало на симптоматиката до представяне в лечебното заведение.....160

3.4. Остра СН при представяне.....162
3.5. Съотношение на STEMI/NSTEMI в групите.....162
3.6. Локализация на инфаркта.....163
4. Ехографски и лабораторни показатели 164
4.1. Фракция на изтласкване на лява камера.....164
4.2. Митрална регургитация.....165
4.3. Лабораторни показатели.....165
5. Ангиографски характеристики и процедурни особености.....166
5.1. Инфарктна артерия (IRA-infarct related artery).....167
5.2. Брой ангажирани артерии.....167
5.3. PCI стратегия и среден брой имплантирани стентове.....173
6. Вътреболнични усложнения.....174
7. Вътреболнична смъртност.....175
7.1. Честота.....175
7.2. Влияние на качествени променливи върху вероятността за летален изход по време на индексната хоспитализация.....177
8. Едно- и двугодишно проследяване.....179

VII. ИЗВОДИ 192

VIII. ПРИНОСИ.....196

IX. БИБЛИОГРАФИЯ.....198

Използвани съкращения и означения:

Български език:

АСЕ инхибитор - ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор

АРБ - ангиотензин II рецепторен блокер

АХ - артериална хипертония

ВСС - внезапна сърдечна смърт

ДКБ - двуклонова коронарна болест

ЕКБ - едноклонова коронарна болест

ЕКБ - едноклонова коронарна болест

ЕКГ- електрокардиограма

ЗД - захарен диабет

ИБС- исхемична болест на сърцето

КАБ- коронарна артериална болест

КМ - камерно мъждене

КТ - камерна тахикардия

МиИ - митрална инсуфициенция

МКБ - многоклонова коронарна болест

НАП - нестабилна ангина пекторис

ОКС - остър коронарен синдром

ОМИ - остър миокарден инфаркт

ОХ - общ холестерол

ПМ - предсърдно мъждене

РФ - рисков фактор

СЗО - Световна здравна организация

СКАГ - селективна коронарна ангиография

СН - сърдечна недостатъчност

ССЗ - сърдечно-съдови заболявания

ТГ - триглицериди

ТКБ - триклонова коронарна болест

ФИЛК - фракция на изтласкване на лява камера

ХБН - хронична бъбречна недостатъчност

ЯМР - ядреномагнитен резонанс

Английски език:

AHA - American Heart Association
BMI - Body Mass Index
BMS - Bare Metal Stent
CABG - Coronary artery bypass grafting
CDI - coronary disease index
CPK - Creatine phosphokinase
cTn - cardiac troponin
DALY - Disability-Adjusted Life Year
DAPT - dual antiplatelet therapy
DES - Drug-Eluting Stent
ESC - European Society of Cardiology
HDL - high-density lipoprotein
hs-CRP- high-sensitivity C-reactive protein
IABP - Intra-Aortic Balloon Pump
ICD- implantable cardioverter-defibrillator
IRA - infarct related artery
IVUS - Intravascular Ultrasound
LAD - Left anterior descending artery
LCX - left circumflex artery
LDL - low-density lipoprotein
LMA - left main artery
MACE - Major adverse cardiovascular events
NOCD - nonobstructive coronary disease.
NSTEMI - Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
OCT - optical coherence tomography
PAF - population attributable fractions
PAI-1 - инхибитор на плазминогенния активатор-1
PAMI - Pregnancy-associated myocardial infarction
PCI - percutaneous coronary intervention
RCA - right coronary artery
RCT - randomized controlled trial (рандомизирано контролирано проучване)
RSR-relative survival ratio
SCAD - Spontaneous Coronary Artery Dissection
STEMI - ST-Elevation Myocardial Infarction
TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction
tPA - тъканен плазминогенен активатор
TVR - target vessel revascularization
vWF - von Willebrand factor
YLDs - years lived with a disability (години живот в инвалидност)
YLLs - Years of life lost (години, загубени поради преждевременна смърт)

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Острият миокарден инфаркт (ОМИ) понастоящем остава основната причина за заболеваемост и смъртност в световен мащаб (Gao и съавт., 2021). Въпреки че, в последното десетилетие честотата на ОМИ при възрастните пациенти намалява, при по-млади такава тенденция не се наблюдава (Gupta и съавт., 2014). ОМИ е рядък при млади индивиди, с честота вариращa между 2 и 10%, в зависимост от възрастовата граница (Zimmerman и съавт., 1995; Fournier и съавт., 2004; Doughty и съавт., 2002). Скорошни проучвания установиха, че честотата на ОМИ е 12,9 и 38,2 на 1000 при мъжете и 2,2 и 5,2 на 1000 при жените във възрастовите групи съответно 30–34 и 35–44 години (Lu и съавт., 2022).

Повечето проучвания използват възрастова граница от 40 до 45 години, за да дефинират „млади“ пациенти с коронарна артериална болест (КАБ) или ОМИ (Gulati и съавт., 2020; Haider и съавт., 2023).

Няколко проучвания показват, че младите пациенти с ОМИ имат различна характеристика по отношение на клиничната презентация, рисковия и ангиографския профил и прогнозата в сравнение с възрастните (Rubin и Borden, 2012; Chen и съавт., 2014).

Младите пациенти обичайно имат традиционните за исхемична болест на сърцето (ИБС) рискови фактори (РФ), но в същото време имат уникален рисков профил. Rubin и Borden (2012) считат, че при младите пациенти със сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) пробладаващи РФ са мъжкия пол, тютюнопушенето, затлъстяването и положителната фамилна анамнеза. Chen и съавт. (2013) подчертават висока честота на дислипидемия при пациенти с ОМИ под 45г. Въпреки относително благоприятната прогноза при млади индивиди модификацията на РФ е от

съществено значение. Лечението на младите пациенти с МИ би трябва да се базира на съвременните препоръки, включително гайдлайн-основана медикаментозна терапия и коронарна ревскуларизация, подобно на лечението при по-възрастни индивиди (Gulati и съавт., 2020).

Руптурата на атероматозна плака е най-честата причина за ОМИ при млади. Въпреки това при тези пациенти нетрадиционни РФ и етиологични причини, като коронарни аномалии, автоимунни и болести на съединителната тъкан, коронарна микроваскуларна дисфункция, спонтанна дисекация на коронарната артерия и коронарен спазъм, свързан с употребата на наркотици са по-честа причина за ОМИ, отколкото при възрастни (Gulati и съавт., 2020; Димитрова и Трендафилова, 2023).

Поради по-слабо подозрение за ОМИ, както и случаите на атипична симптоматика при млади, съществува вероятност за забавяне при диагностицирането на това заболяване при пациенти под 45г. (Safdar, 2019; Gulati и съавт., 2020). Класическата презентация с акцелерираща стенокардия, предшестваща инфаркта е по-рядка при младите пациенти. При тях е характерна първа ангинозна симптоматика, бързо реализираща се в ОМИ (Egred и съавт., 2005). Left anterior descending artery (LAD) е най-често засегнатата коронарна артерия, следвана от right coronary artery (RCA) и left circumflex artery (LCX) (Haider и съавт., 2023).

ЕКБ (едноклонова коронарна болест) и по-слабо атеросклеротично засягане е характерна ангиографска находка при младите пациенти (Zimmerman и съавт., 1995; Rosengren и съавт., 2006; Lei и Bin, 2019). Съществуват хипотези, че преждевременното коронарно артериално заболяване е по-скоро свързано с бърза прогресия на заболяването (руптура и/или ерозия на плака), отколкото е постепенно развиващ се процес, подкрепени от хистопатологични находки, които разкриват, че атеросклеротичните плаки при млади пациенти с КАБ (коронарна

артериална болест) се характеризират с богати на липиди ядра и относителна липса на фиброзна шапка (Chen и съавт., 1995).

Въпреки че са направени значителни крачки в подобряването на диагностиката и лечението ССЗ, те остават основна причина за заболеваемост и смъртност сред младите хора в световен мащаб (Roth и съавт., 2015). Понастоящем мнозинството от проучвания са с фокус върху по-възрастни кохорти и в голямата им част младите пациенти са изключени. Тази група не е добре проучена и има уникален рисков профил с по-малко традиционни сърдечно-съдови РФ в сравнение с по-възрастните пациенти със същата патология (Gulati и съавт., 2020). Въпреки относително ниското разпространение на ОМИ при млади и относително благоприятната прогноза, възможността за летален изход и дълготрайна инвалидизация го прави много значим клиничен проблем (Haider и съавт., 2023). От друга страна ОМИ може да причини съществени социално-икономически и психологически последствия върху пациента и семейството му и икономически такива върху държавата.

Независимо от по-благоприятната дългосрочна прогноза на младите пациенти с ОМИ, спрямо възрастните, първите остават със значително по-висок риск от дългосрочна смъртност, спрямо съответстваща по пол и възраст фонова популация (Jing и съавт., 2016). Освен това при дългосрочно проследяване не се наблюдава тенденция за намаление на смъртността при млади пациенти с ОМИ в годините, което до голяма степен може да се дължи на факта, че ползите от напредъка в лечението се атенюира от влошаващия се рисков профил на тези индивиди (Khawaja и съавт., 2011). Това е причина за нарастващ клиничен интерес към ОМИ при младите пациенти.

Предизвикателства при младите пациенти включват атипично и забавено представяне, неспазване на препоръките за промяна в начина на

живот и непридържане към дадената терапия (Gulati и съавт., 2020). Всички тези фактори трябва би следвало да са фокус при лечението на ОМИ при млади пациенти.

В литературата, особено в Източна Европа, регион с най-високи възрастово-стандартизирани нива на DALY (Disability-Adjusted Life Year), дължащи се на ИБС (Roth и съавт., 2021) има оскъдна информация за изходните характеристики, демографския профил, РФ, клиничните характеристики, ангиографските находки и вътреболничните резултати при млади пациенти с ОМИ.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Епидемиология

ССЗ и в частност ИБС и мозъчният инсулт са водеща причина за смъртност и инвалидизация в световен мащаб.

Общият брой на ССЗ почти се е удвоил от 271 млн. през 1990 г. до 523 млн. през 2019 г., като се наблюдава стабилно нарастване на смъртните случаи от ССЗ от 12.1 млн. през 1990 г. до 18.6 млн. през 2019 г.

ИБС в частност е причина за 49,2% от смъртните случаи в резултат на ССЗ. Според Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors (1990–2019), общият брой на DALYs (Disability-Adjusted Life Year) - сбора от годините, загубени поради преждевременна смърт (YLLs- Years of life lost) и годините живот в инвалидност (YLDs-years lived with a disability), като обобщена мярка за здраве, в резултат на ИБС значително са се покачили в сравнение с 1990 г. на 182 млн. DALYs, докато смъртните случаи са достигнали 9,14 млн., а известните случаи на пациенти с ИБС са 197 млн. (Roth и съавт., 2021).

Глобалната честота на DALYs, смъртност и регистрирани случай на пациенти с ИБС, при възрастова стандартизация има тенденция към намаление за този период, което показва, че общата тенденция за нарастване на тези показатели се дължи на застаряването и нарастването на броя на населението. Въпреки това в някои страни дори възрастово-стандартизирана, смъртността от ИБС има тенденция към нарастване. Тревожно покачване в последните години на процента ССЗ и смъртността въпреки възрастова стандартизация се наблюдава дори в някои страни с висок жизнен стандарт (отделни щати на САЩ, Обединеното кралство, Китай), където предходни години тя значитетелно намалява (Roth и съавт., 2021).

Най-високи възрастово-стандартизирани нива на DALY, дължащи се на ИБС се наблюдават в Източна Европа, Централна Азия, Океания и Средно-Източен и Северен район на Африка (Roth и съавт., 2021).

Въпреки, че смъртността от ССЗ в последните години намалява, все още тежестта на тези заболявания е голяма и достига епидемиологични пропорции както в страните с нисък, така и в тези с висок стандарт на живот. ССЗ са причина за 32,8% от всички смъртни случаи (Lei и Bin, 2019).

Тези обезпокоителни тенденции, както и фактът, че все още огромна част от ССЗ се дължат на модифицируеми рискови фактори (РФ), показват належащата нужда от съсредоточаване на държавните и здравните власти върху програми за първична и вторична превенция, както и обучение на населението, подобряване на достъпа до здравна помощ с оглед намаляване на инвалидността и преждевременната смъртност в резултат на ССЗ.

Нараства интересът към епидемиологията, РФ и прогнозата на ИБС и в частност на ОМИ при млади пациенти, поради потенциалния риск от смърт и инвалидизация в разцвета на живота, психологическия ефект върху пациента, както и повлияване на работоспособността и последващата социално-икономическата тежест върху държавата и семейството му.

В литературата няма универсална дефиниция за „млад“ по отношение на МИ, като „млади“ се определят във възрастов диапазон от <30 години до <55 години, като най- честата граница е <40; 45 г. Настоящия обзор се фокусира върху по-широкото понятие за „млад“, включващо различните възрастови граници, определени от авторите в разглежданите изследвания.

В последните две декади се отчита негативна тенденция за запазване или дори нарастване на честотата на ССЗ при пациенти между 18 и 50 г., в сравнение с намаляващата такава при лица над 50 г. (Andersson и Vasan, 2017).

Оскъдни са наличните данни, относно честотата на МИ при млади индивиди. На популационно равнище редица проучвания, изследващи дългосрочните тенденции при МИ при млади пациенти представят следните честоти: в проучването Framingham Heart Study честотата на МИ при 10-годишно проследяване е 12,9/1000 при мъже на възраст от 30 до 34 години и 5,2/1000 при жени на възраст от 35 до 44 години (Kannel и Abbott, 1984). ARIC Community

Surveillance Study – при 20 годишно проследяване в САЩ при възрастова граница за „млад" пациент 35-54г., в рамките на 35-44 г. честотата е 3,2 мъже, 1,3 жени /1000души /година, а от 45-54 г - 6 мъже и 3,6 жени /1000/г., като авторите посочват по-висока честота и при двата пола при чернокожи (Arora и съавт., 2019). The Worcester Heart Attack Study (WHAS) при 30 годишно проследяване от 1975 до 2005 година в Масачузетс при възрастова граница от 25 до 54 г. посочват честота 0,7/1000/г. (McManus и съавт., 2011). В Danish Cohort Study (1994−2016г.) за пациенти от 35 до 49г. отчитат честота при мъже 1/1000/г., а при жени < 0,5/1000/г. (Korsgaard и съавт., 2021).

Най-често докладваната честота на ОМИ при пациенти под 40 г. е от 1 до 6% от всички пациенти с тази нозологична единица (Trzeciak и съавт., 2017). В проучване проведно в Испания, основаващо се на PRIMVAC Register, включващо, 10213 пациента с ОМИ, пациентите под 45г. представляват 6,8% от общата група (Morillas и съавт., 2002). Една от най-високите честоти на МИ при младите е докладвана от Loughnan и съавт. (2008), които проследяват хоспитализации в Мелбърн, Австралия за период от шест години и съобщават, че 20% от пациентите са под 55 години.

В INTERHEART study географския регион с най- ниска посочена честота на пациенти < 40 г. с МИ е Западна Европа- 2,7%, а с най- висока Близкия Изток- 11,2% (Yusuf и съавт., 2004).

В някои литературни източници се съобщава за постепенно повишение на делът на млади пациенти, хоспитализирани с ОМИ в последните декади. Например в ARIC study се докладва, че делът на младите пациенти (35-54 г.), непрекъснато нараства от 27% през 1995-1999г. до 32% през 2010-2014 (P<0,0001), като най-голямото увеличение се наблюдава при млади жени, а 1–годишната смъртност по всяка причина е сравнима при двата пола (Arora и съавт., 2019).

В Partners YOUNG-MI registry, който се фокусира върху пациентите с МИ на възраст под или равна на 50 години се съобщава за увеличение от 1,7% годишно в дела на много млади (<40 години) индивиди, представящи се с инфаркт в периода

от 2007 г. до 2016 г. (p=0,022), като около 20% от проследените пациенти са били ≤ 40г, и е установено че сърдечно-съдовата смърт или смъртта по всяка причина са сходни с тези над 40г. (Yang и съавт., 2020).

Обезпокоителна тенденция е отбелязана и в Норвегия за периода между 2001г. и 2009 г., където нивата на заболеваемост от МИ показват спад с 12% при пациенти на възраст 45–64 години; с 30% при тези на възраст от 65–84 години, и с 23% при тези на възраст >84 години, като честотата остава непроменена при младите пациенти от 25–44 години (Sulo и съавт., 2014). Китайско проучване, проведено в две болници в Пекин също отбелязва, че броят на пациентите на възраст <45 години с коронарна артериална болест сее увеличил значително между 2010 г. и 2014 г. (Wang и съавт., 2017).

От друга страна в Worcester Heart Attack Study (WHAS) авторите докладват известен спад на честотата на МИ в младата група в първата декада от проучването и относително постоянни стойности след това (McManus и съавт., 2011). Подобна стабилна честота на инфаркт на миокарда сред лица на възраст <50 години се съобщава в Западна Австралия между 1993 г. и 2012 г. (Randall и съавт., 2017).

Обнадеждаващи данни съобщава Центъра за Контрол и превенция на заболяванията–намаление на честотата на коронарната артериална болест (от 1,6% до 1,2%; P<0,01) между 2006г. и 2010г. при лица на възраст 18–44 години в САЩ (Center for disease control). По същия начин проучване, включващо пет европейски страни (Естония, Финландия, Франция, Германия и Испания) документира значителен спад в честотата на събитията от ОМИ (включително първи и повторен инфаркт на миокарда) между 1985г. и 2010 г., но при лица на възраст 35–64 години (Dégano и съавт., 2015).

Цитираните данни показват обща стабилна тенденция на повишение на случаите на ИБС и в частност ОМИ при пациенти под 50г., в противовес на намаляващата честота при по-възрастни индивиди, което посочва нуждата от допълнителни изследвания за изясняване и съответно въздействие върху причините за тази обезпокоителна статистика.

Като вероятни причини, авторите посочват недоразпознаване и недостатъчни данни за разпространението на сърдечно-съдовите РФ при младите индивиди, което води до подценяване на сърдечно-съдовия риск и съответно на мерките за първична профилактика. От друга страна се наблюдава нарастване на модифицируемите РФ сред пациентите, преживели инфаркт на миокарда в млада възраст. РФ при пациентите с МИ от всички възрасти са традиционните за ИБС и проучванията показват, че над 80–90% от младите пациенти с МИ са имали поне 1 сърдечносъдов РФ преди МИ и въпреки това се наблюдават различия в риковия профил между по-младите и по-възрастните кохорти (Wu и съавт., 2020).

Относно съотношението мъже/жени повечето автори са единодушни за абсолютен превес на мъжкия пол при младите пациенти с ОМИ, като посоченото процентно съотношение варира спрямо изследваната популация и зададената възрастова граница. В повечето проучвания съотношението мъже:жени варира между 5:2 и 9:1 (Gostman и съавт., 2004; Chaudhary и съавт., 2016; Goel и съавт., 2016).

В метаанализ от 8 рандомизирани клинични проучвания, включващи пациенти с ОМИ до 45г. се посочват честоти от 67,5% до 94,8% в полза на мъжкия пол (Lei и Bin, 2019). В отделни проучвания се докладват честоти вариращи от 88,2% до 94,3% в полза на мъжкия пол в кохорти до 45 годишна възраст (Shah и съавт., 2016), като при зададена възрастова граница под 35г. процентът е дори по-висок и достига 94,7% (Malik и съавт., 2016).

Във всички проучвания, сравняващи ОМИ в две кохорти- млада и по-възрастна, процентното отношение в полза на мъжкия пол е по-голямо при по-младите групи пациенти (Hoit и съавт., 1986; Morillas и съавт., 2002; Jing и съавт., 2016).

2. Рискови фактори

РФ играят важна роля в развитието и прогресията на ССЗ, което налага разработване на ефективни стратегии за справяне с водещите модифицируеми РФ с оглед намаляване на тежестта на тези заболявания.

РФ при младите пациенти с ОМИ са традиционните за ИБС и въпреки това автори посочват различия в рисковия профил на младите и възрастните индивиди с МИ.

След детайлен обзор на РФ, представянето, лечението и прогнозата на МИ при млади пациенти Shah и съавт., 2016 съобщават, че по-висока е честотата на тютюнопушенето, фамилната анамнеза за ранна ИБС и мъжкия пол сред младите пациенти с МИ, в сравнение с по-възрастните пациенти (Hoit и съавт., 1986; Shah и съавт., 2016). Други автори също подкрепят това становище, като допълват и по-висока честота на дислипидемия и по-ниска честота на предходен инцидент, ЗД или АХ при младите пациенти, сравнено с възрастните (Chouhan и съавт., 1993; Zimmerman и съавт., 1995; Barbash и съавт., 1995; Chan и съавт., 2006; Incalcaterra и съавт., 2013; Shah и съавт., 2016). В резултат на обзора на литературата тютюнопушенето отново се изтъква като може би най-превалиращия коригируем РФ при младите с МИ. Например Yusuf и съавт. (2004) в INTERHEART study доказват връзката между този РФ и МИ при младите, като отношението на шансовете (OR) е 3,33 (99% доверителен интервал (CI- confidence interval), 2.86-3.87), сравнено с контролите, което е бил значително по-високо, отколкото при по-възрастните (OR 2.44: 99% CI, 2.86-3.87).

В ретроспективен кохортен анализ, проведен в САЩ за годините 2005 и 2015 са проследени 1462168 млади пациенти с първи МИ, като са разделени в две групи – от 18г. до 44г. и от 45г. до 59г., с цел да се идентифицират предшестващите коригируеми РФ, половите и расовите различия. Установява се, че в по-младата кохорта 90,3% от пациентите имат поне 1 РФ, а 67,2% имат 2 и повече РФ. Във възрастовата група от 45г. до 59г. процентите са съответно 92% и 70,7%. В групата от 18г. до 44г. най-висок процент модифицируеми РФ са били тютюнопушенето

(56,8%), дислипидемията (51,7%) и АХ (артериална хипертония) (49,8%), а в групата от 45г. до 59г., съответно–АХ (59,8%), дислипидемията (57,5%) и тютюнопушенето (51,9%). Жените са имали по-висока честота на ЗД (захарен диабет), хипертония и затлъстяване, а мъжете – на дислипидемия, злоупотреба с наркотици и тютюнопушене (Yandrapalli и съавт., 2019).

В метаанализ от 8 проучвания, сравняващи характеристиките на пациентите с инфаркт под и над 45г., проведен в Китай и цитиран по-горе се посочва статистически значима разлика в наличието на РФ между групите (Lei и Bin, 2019). Резултатите показват: наблюдава се статистически значима разлика по отношение на тютюнопушенето-честотата му при младите е много по-висока, отколкото при по-възрастните (71.51% срещу 40.43%), по отношение на фамилната обремененост-значимо повече пациенти са с фамилност по отношение на ССЗ сред младата група, в сравнение с възрастните (43.48% срещу 28.27%) (OR = 2.36, 95% CI: 1.22- 4.59), обезитас (36.21% срещу 31.95%). Само три проучвания сравняват консумацията на алкохол в групите и отново статистически по-представен е този РФ в младата група (34.16% срещу 24.97%).

В противовес при проучване на РФ АХ и ЗД, честотата им в по-възрастната група е била статистически по-висока, съответно-34.48% срещу 51.2% и 17.02% срещу 24.9%. Четири проучвания сравняват дислипидемията като РФ, като не се установява статистически значима разлика между групите (p = 0.45). При проведен подгрупов анализ на данните се установява, че все пак младите пациенти са имали сравнително по-високи стойности на серумните триглицериди (p=0.01), LDL холестерол (p=0.001), общ холестерол (p=0.002) и по-ниски стойности на HDL (p = 0.008) от групата над 45г.

Авторите наблягат на тютюнопушенето, като основен модифицируем РФ сред младите пациенти с ОМИ, като посочват, че коронарния артериален спазъм, в резултат от тютютнопушенето може да доведе до временна пълна обструкция и/или тромбоза на коронарна артерия (Lei и Bin, 2019).

За отбелязване е анализ базиран на Coronary Artery Surgery Study (CASS) регистъра, включващ 8839 пациента с преживян МИ от 15 звена в САЩ и Канада. При този анализ пациентите са класифицирани в четири групи: 294 млади мъже -< 35 години, 7 210 мъже над 35 години, 210 млади жени -<45 години и 1125 жени над 45 години. Целта на проучването е изследване на ангиографските характеристики, коронарните рискови фактори и прогнозата при млади мъже и жени с анамнеза за МИ и сравнението им с тези показатели при по-възрастни пациенти. Относно РФ се достига до следните заключения: тютюнопушенето е преобладаващ РФ във всички възрастови групи, но при млади пациенти е сигнификантно по-висока чесотата на настоящите пушачи в момента на включване в проучването (p <0,0001); ЗД е бил по-чест при по-възрастните мъже-10%, отколкото при младите-3% (p = 0.0005) и при по-възрастните жени-15% срещу 9% (p - 0.0356); АХ е преобладавала сигнификантно в по-възрастната група от двата пола (p <0.0001). Фамилната обремененост за ранна коронарна артериална болест е била сигнификантно по-честа само при по-младите мъже (p <0,0001). Средните нива на холестерола и триглицеридите са сходни. Орални контрацептиви са използвали 4% от младите жени и 2% от по-възрастните жени (Zimmerman и съавт., 1995).

В ретроспективен анализ, проведен в САЩ са проследени за период от 7г. 209 пациента под 40г., за определяне на рисковия им профил и клиничните характеристики по отношение на ранен МИ (Kanitz и съавт., 1996). Мъжкият пол е отново значително превалирал - 80,8%. В резултат от проведения анализ авторите правят заключението, че тютюнопушенето е най-често срещания РФ при млади пациенти с МИ, като установяват честота от 81,3% в проследените от тях пациенти и цитират интервал от 61% до 93% на тютюнопушенето, като РФ в предходни проучвания. В анализа се споменава проучване на Weinberger и съавт. (1987) на пациенти под 30-годишна възраст с ОМИ, при които тютюнопушенето е изтъкнат, като най-важния РФ при съответната възрастова група, а останалите РФ са били слабо представени. Следващият по честота и значение РФ е фамилната анамнеза, дефинирана като преждевременна изява на коронарна артериална болест при

роднина от първа линия. В проведения анализ честотата сред изследваната популация е била 40%, като авторите подчертават широка граница на докладваната честота на съответния РФ в предходни проучвания-от 14 до 69% и подчертават резултати от предходни доклади, където е установено, че рискът от развитие на коронарна артериална болест е десетократно повишен при пациенти, чиито братя или сестри преживяват МИ на възраст под 46г. Наднорменото тегло е било представено при 29,6% от пациентите, като авторите смятат, че това е адитивен РФ, тъй като е често съчетан с дислипидемия, АХ или ЗД. Трябва да се отбележи обаче , че тези близо 30% от пациентите не са имали изброените РФ. Въпреки, че АХ, ЗД и дислипидемията са големи РФ за развитие на атеросклероза, в съответния анализ те имат по-слабо представяне сред младите пациенти: АХ-25,8%, ЗД- 3,3% и дислипидемия-19,6% (Kanitz и съавт., 1996). В същото време значението на дислипидемията, като РФ подчертават Uhl и Farrell (1983) и Gofman и съавт. (1996), твърдейки че дислипидемията е най-силния предиктор за развитие на МИ при пациенти от 30 до 39г., за разлика от по-възрастната група пациенти.

В горецитирания анализ се споменава, че при 38,5% от проследените пациенти, дебюта на ОМИ е свързан с физически или емоционален стрес и въпреки, че не е традиционен РФ би трябвало да се вземе предвид при млади лица. Предполага се, че физическото натоварване, по-често предшества МИ при млади и при индивиди с нормални коронарни артерии и вероятно това е свързано с коронарния спазъм като възможна етиологична причина.

Два РФ са споменати като редки, в сравнение с главните, но от особено значение при младите пациенти. Употребата на симпатикомиметични вещества, в частност кокаин е документирано при 7% от пациентите, като се предполага, че честотата е подценена, поради отричане и липса на тестване при пациентите. Въпреки малкия процент на женския пол е установено, че жените имат същите конвенционални РФ като мъжете, но приемът на орални контрацептиви е отчетен при 30% от пациентките (Kanitz и съавт., 1996).

В single centre регистър-базирано проучване върху пациенти с първи МИ в болница в Сингапур, фокус е сравнение на наличието на пет рискови фактора, а именно: АХ, ЗД, тютютюнопушене, фамилна анамнеза за преждевременен МИ и хиперлипидемия между две възрастови групи-под и над 45г. на пациенти с първи МИ. Нивата на липидите са били измерени в рамките на 24 часа от приема. Chan и съавт. (2006) представят следните резултати: статистически по–висока е била честотата на тютюнопушенето (60,5% срещу 36,5% - p <0.001) и фамилната анамнеза за ранна ИБС (19,8% срещу 5% - p <0.001) при пациентите под 45г., като при тях по-честа е била и дислипидемията-86% срещу 76,3%-(p- 0.002). Напротив статистически значимо повече са били пациентите над 45г. с АХ и ЗД (съответно 58,4% на 39,5%-p <0.001 и 38,3% на 21,7% - p<0.001), открития, кореспондиращи на повечето докладвани в литературата данни. В по-младата кохорта делът на пациентите с нелекуваната хипертония е бил по-голям OR- 2,99, 95% CI 2,00-4,46, p<0,001, също и нелекувана дислипидемия -OR 1,71, 95% CI 1,20-2,43, p=0,002 в сравнение с по-възрастната кохорта, а делът на нелекуваните диабетици също е по-голям при младите, но не достига статистическа значимост (OR 1,68,95% CI 0,75-4,13). Повечето пациенти са имали поне един предходен рисков фактор -96% от по-младата група и 92% от по-възрастната група. Тези с два рискови фактора включват най-голямата група и в двете кохорти (38% от по-младите кохорта и 43% от по-възрастната кохорта). Вследствие на резултатите, авторите наблягат на заключението, че контролът на два основни модифицируеми РФ (АХ и хиперлипидемия) е недостатъчно застъпен в младата кохорта, тъй като превантивно мерките обикновено са насочени към по-възрастното население, което традиционно се разглежда като по-високорисковата група. Подчертава се, че лекарите и пациентите изглежда поставят по-голям акцент върху контрола на ЗД, в сравнение с АХ и дислипидемията. Особено впечатляващ е големия дял на пациентите с дислипидемия, оставени без лечение и при доказана превантивна роля при промяна начина на живот и фармакологична терапия, би следвало да се наблегне на първичната профилактика (Chan и съавт., 2006).

С цел установяването на сърдечно-съдовите РФ и относителната им тенденция във времето в Китай се провежда проучване, включващо 2739 мъже на възраст от 18–44 години, хоспитализирани от 2007 до 2017г. с първи МИ. Заключението на авторите е било, че в изследваната китайска популация мъже най-разпространените РФ са тютюнопушенето, следвано от АХ и след това затлъстяването. Пациентите на възраст <35 години са имали много по-висока честота на хиперхолестеролемия и затлъстяване. В сравнение с подобна референтна популация в САЩ младите китайски мъже са имали по-високо разпространение на тютюнопушене и дислипидемия, но по-ниска честота на затлъстяване, АХ и ЗД. Разпространението на АХ се е увеличило от 2007 г. до 2017 г. (p тенденция <0,001), докато тютюнопушенето постепенно намалява (Zhang и съавт., 2022).

В Регистъра Partners YOUNG-MI, сред общо 2097 млади пациенти с тип 1 МИ, общо 431 са на възраст ≤40 години. В сравнение с пациенти >40 години (средна възраст: 46г.), по-младите пациенти (средна възраст: 36г.) са имали по-често злоупотреба с вещества (17,9% спрямо 9,3%, p <0,001), въпреки че преобладаването на други рискови фактори като ЗД, АХ, тютюнопушене, фамилната анамнеза за преждевременен МИ и дислипидемия са сходни (Yang и съавт., 2020).

Вероятно РФ имат влияние не само върху риска от събитие, но и върху изхода от него, както се доказва в проучването VALIANT(Anderson и съавт., 2008). VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial е голямо рандомизирано, контролирано, мултицентрово проучване, включващо 14703 пациента от 24 държави с ОМИ, усложнен с клинични, рентгенографски белези за сърдечна недостатъчност при левокамерна систолна дисфункция. Пациентите са включени между 12 часа и 10 дни (средно 4,9 дни) след МИ и рандомизирани в 3 паралелни терапевтични рамена, като са били разделени на 3 възрастови групи:18 до 45г.; 45 до 65г. и над 65г. Целта е била да се установят характеристиките на пациентите, сърдечно-съдовите събития и влиянието на РФ върху последните при млади хора,

преживели ОМИ. Относно базовите характеристики и рисковия профил резултатите не се различавали съществено от горецитираните проучвания, а именно пациентите в най-младата възрастова група са имали по-ниска честота на сърдечно-съдови РФ като ЗД, АХ и предишен МИ. По-младите пациенти обаче значително по-често са били настоящи пушачи (18 до < 45 години, 73,7%; ≥65 години, 15,9%) и е било по-вероятно да са с обезитас (18 до<45 години, 37,9%; ≥65 години, 25,1%). За всяка възрастова група е оценено влиянието на известните СС РФ върху изхода от МИ. Наблюдава се сигнификантна взаимовръзка между възрастта и тютюнопушенето и възрастта и АХ по отношение на изхода, като корегираният релативен риск, дължащ се на тях е бил най-изразен при младите пациенти. От тези РФ само тютюнопушенето е превалирало при младите пациенти, като то се свързва с по-голям риск от събития след МИ, в ставнение с по-възрастните пациенти; и рискът, дължащ се на тютюнопушенето, намалява с напредване на възрастта (<45г., коефициент на риск 1,6 (95% CI, 1,1-2,5); ≥45г., коефициент на риск 0,9 (95% CI 0,9-1,1); P = 0,014). Не е открита взаимовръзка между възрастта и женския пол, ЗД, дислипидемията или затлъстяването върху изхода от МИ (Anderson и съавт., 2008).

Подчертава се значението на всеки РФ, независимо от честотата му при млади пациенти с цел първична и вторична профилактика на ССЗ. Изглежда тютюнопушенето е най-важния РФ за инфаркт при млади индивиди (Lei и Bin, 2019). Тютюнопушенето е пет пъти по-често при младите пациенти с МИ, сравнено с тези от същите възраст и пол, преставящи се в болницата с несърдечни оплаквания (Aggarwal и съавт., 2012; Shah и съавт., 2016). Един от механизмите при млади пациенти с ОМИ, резултат от тютюнопушенето би могъл да бъде спазъм на коронарната артерия с временна оклузия с или без тромбоза (Williams и съавт., 1998). Набляга се на факта, че информираността на населението от предимствата от спирането на тютюнопушенето би било ефективно за младата популация с оглед предотвратяване на ОМИ, подкрепено от данните, че спирането на цигарите особено при млади хора намалява риска от ОМИ, сравнено с тези, които

продължават да пушат (Larsen и съавт., 2013a). Освен това ползата от отказването на цигарите е в пряка връзка с броя на пушените цигари (Choudhury и Marsh, 1999). Oliveira и съавт. (2009) изследват връзката между тютюнопушенето и МИ сред пациенти под 45 години, които пушат повече от 15 цигари на ден. Те демонстрират OR за МИ от 4,56 (95% CI, 2,32-9,00), в сравнение с бивши пушачи, подчертавайки ползата от отказването от цигарите. Авторите изчисляват PAF (population attributable fractions), показваща пропорционалното намаление на заболеваемостта и смъртността, което би настъпило при редукция на експозицията на даден РФ към идеален сценарий. Установява се, че относно тютюнопушенето при млади пациенти то е 63,5% (Oliveira и съавт., 2009; Shah и съавт., 2016).

Друг главен РФ за ОМИ при млади пациенти се оказва фамилната анамнеза за ССЗ и фамилната обременост за ранна коронарна артериална болест (дефинирана в литературата като документирана коронарна артериална болест при роднини от първа линия на възраст под 55-60г.). Пациенти с фамилност за коронарна артериална болест имат по-тежка прогресия на заболяването и повече нарушения на липидния метаболизъм (Gaeta и съавт., 2000). Тези пациенти, също така е по-вероятно да имат инсулинова резистентност и обезитас в резултат на наследствени фактори (Berenson и съавт., 1998). Shah и съавт. (2016) посочват честоти в спектъра от 41-71% при младите пациенти с МИ (Hoit и съавт., 1986; Barbash и съавт., 1995; Zimmerman и съавт., 1995). Сравнено с по-възрастните пациенти с МИ, при младите е установено да имат два пъти по-често анамнеза за фамилност, като в някои доклади се споменава за дори четири пъти по-висока честота (Hoit и съавт., 1986; Chan и съавт., 2006; Hosseini и съавт., 2009). Последното твърдение е споменато от Chan и съавт. (2006), които при сравнителен анализ на пациенти под и над 45г. с МИ установяват статистически значима по-висока честота на фамилност за ранна коронарна артериална болест при младите пациенти (19,8%), отколкото при по-възрастните (5%)- $p< 0.001$- OR - 2.98 (95% CI, 2.26-3.94) (Chan и съавт., 2006). PAF за фамилната обремененост е изчислен от

Oliveira и съавт. (2009) да възлиза на 14,4%, а от Yusuf и съавт. (2004) -14,8%, като се подчертава значението на фамилността, като РФ за инфаркт при младите.

Относно наднорменото тегло като РФ Lei и Bin (2019) посочват, че младите пациенти имат по-висок процент на затлъстяване в сравнение с по-възрастните пациенти с ОМИ (36,58% срещу 31,93%). От друга страна пациентите, с МИ в по-млада възраст, имат по-висок индекс на телесна маса (BMI- Body Mass Index) и по-изразено абдоминално затлъстяване в сравнение с контролите, съответстващи на възрастта и пола (Aggarwal и съавт., 2012; Goliasch и съавт., 2012). Lei и Zeng (2019) и Kragelund и съавт. (2005) считат, че абдоминалното затлъстяване е независим предиктор за смъртност по всяка причина при пациенти с ОМИ. Бързото хранене или приемът на храни с високо съдържание на мазнини и заседналия начин на живот могат да доведат до дислипидемия и абдоминално затлъстяване при много млади индивиди. Предишни проучвания съобщават, че нездравословната диета, богата на въглехидрати и бедна на плодове и зеленчуците е съществен РФ за ССЗ (Chen и съавт., 2013; ;Lei и Zeng, 2019). Проучвания съобщават, че младите хора са склонни да консумират повече червено месо с високо съдържание на мазнини и значително по-малко количество плодове и зеленчуци в сравнение с по-възрастната група (Karim и съавт., 2015; Lei и Zeng, 2019). Ефективни интервенции, които включват здравословна диета и начин на живот, както и умерени физически упражнения за контролиране на телесното тегло може да помогнат за предотвратяване на ОМИ при млади индивиди (Karim и съавт., 2015).

Според повечето автори РФ, като ЗД и АХ са приоритетни за по-възрастната група пациенти. Във VALIANT study обаче, Anderson и съавт. (2008) отчитат, че корегираният относителен риск за АХ е по-висок при младите пациенти по отношение на клиничния изход. Предполага се по-висока честота на нелекувана АХ при младите пациенти с МИ, което води до подценяване на нивата на този РФ при тях (Chan и съавт., 2006). Ето защо ранната диагностика на хипертонията и ефективната медицинска намеса може да намали честотата на ОМИ при млади хора (Lei и Zeng, 2019). Относно ЗД, Yunyun и съавт. (2014) установяват, че много млади

пациенти са имали по-високи изходни нива на кръвната захар на гладно и HbA1c, което предполага, че по-голям дял от младите пациенти с ОМИ са имали недиагностициран диабет или предиабет. Тези автори считат, че нивото на HbA1c е независим РФ за инфаркт на миокарда при млади пациенти (Yunyun и съавт., 2014). Това подчертава ролята скрининга за ранно откриване на ЗД или предиабет при млади хора и навременна ефективна медицинска намеса, с оглед намаляване на честотата на ОМИ при млади индивиди.

Относно дислипидемията като РФ в обзор на литературата Shah и съавт. (2016) се натъкват на по-разнопосочни данни и констатират, че връзката му с МИ, конкретно при млади не е толкова категорична, както при гореизброените РФ. Някои сравнителни проучвания посочват еднаква или по-ниска честота на дислипидемията при по-младите пациенти отколкото при по-възрастните (Wolfe и Vacek, 1988; Zimmerman и съавт., 1995; Hosseini и съавт., 2009), а други - обратното (Chan и съавт., 2006). Определението за „дислипидемия" не е било еднакво в цитираните проучвания. Съобщава се, че фамилната комбинирана хиперлипемия има относително висока честота при младите пациенти с МИ като Wiesbauer и съавт. (2009) посочват 38%. Напоследък се изтъква ролята на не-HDL холестерола при младите. В мултицентрово проучване са сравнени 102 пациента под 40 г. с МИ и 200 контроли, съвпадащи по възраст и пол се доказва на ролята на различните липопротеинови фракции за развитието на ранен МИ (Goliasch и Oravec, 2012). Авторите посочват, че именно не-HDL холестеролът е най-силно свързан с преждевременната коронарна артериална болест (OR 5,02, 95% CI 2,75–9,15, *P* 0,001) и може да служи като предиктор на риска и терапевтична цел при тази популация млади пациенти (≤40години). В INTERHEART study съотношението ApoB/ApoA1 липопротеини се нарежда сред най-значимите РФ за МИ, сред множество изследвани такива, като връзката между този РФ и развитието на МИ е още по-силна при млади пациенти. В това проучване дефиницията за млад е била ≤ 55г за мъже и ≤65г за жени (Yusuf и съавт., 2004).

Въпреки противоречивите данни за ролята на дислипидемията като РФ, специално при млади пациенти Lei и Bin (2019) в своя метаанализ я определят като голям РФ и особено високите серумни нива на LDL холестерола. HDL холестерола се приема, че има протективна роля за развитието на атеросклероза и сърдечно-съдови събития (Lei и Bin, 2019). Ниските нива на HDL са привлекли повече внимание като РФ за ОМИ (Hausenloy и Yellon, 2008; Lei и Bin, 2019). Отново Lei и Bin (2019) в своето проучване констатират, че младите пациентите с ОМИ са имали по-високи нива на серумните ТГ (триглицериди), LDL, ОХ (общ холестерол) и по-ниски нива на серумен HDL, в сравнение с по-възрастните пациенти с ОМИ. Освен това тези автори регистрират високо ниво на недиагностицирана дислипидемия и гранични нива на холестерол при младите хора. Данните предполагат, че разпространението на недиагностицирана дислипидемия при младежи е 16,8%, по-високо от диагностицирана група (Najafipour и съавт., 2016). Тези факти подкрепят нуждата от ранно идентифициране на дислипидемия в по-млада възраст, корекция на липидния профил и особено акцентуиране върху серумните нива на HDL холестерола (Lei и Bin, 2019).

Относно половите различия в рисковия профил при млади пациенти, проучване е представено и във VIRGO Study Analysis. Младите жени и тези в средна възраст с инфаркт се определят, като високорискова в дългосрочен план популация, с различни демографски, социални и клинични характеристики, сравнено с мъжете. В това проучване на основата на данни от VIRGO study, включващо 2 кохорти от жени и мъже в пропорция 2:1 (общо 3501) на пациенти с инфаркт под 55 годишна възраст (САЩ и Испания) се прави анализ на половите различия в демографско отношение, достъп до медицинска помощ, сърдечно-съдов риск, психологични фактори, симптоми, забавяне в представянето и болнично лечение. Оказва се, че изходно жените са били по-коморбидни-със сигнификантно по-висока честота на ЗД, застойна сърдечна недостатъчност, инсулт, хронична обструктивна белодробна болест, хронична бъбречна недостатъчност, щитовидна патология и са имали по-висок BMI и са съобщавали за по-слаба физическа

активност (p<0,01). Като цяло, жените са били по-обременени от СС РФ, като сигнификантно повече жени са се представили с над 3 РФ (p<0,01). Мъжете, сравнено с жените са имали по-висока честота на хиперхолестеролемия и тютюнопушене (p<0,01). Не е имало разлики в честотата на АХ, предходна коронарна артериална болест или употреба на кокаин между двата пола (всички p>0,1). Авторите отбелязват значителни различия в нетрадиционни РФ като психологическия рисков профил: жените са били значително по-често диагностицирани преди това с депресия (близо половината от пациентките, за сметка на 1/4 от мъжете) и са отговаряли на критериите за умерена депресия според The Patient Health Questionnaire-9 scale (p<0.01). Те също така са съобщили за по-високи нива на стрес, средно по-лошо физическо и психическо здравословно състояние от мъжете (всички p<0,01), но сравними нива на социална подкрепа. Жените са съобщили и за по-нисък общ функционален статус и по-ниско качество на живот. Във връзка с тези данни авторите подчертават нуждата от допълнителни проучвания, за да се разбере как тези РФ допринасят за появата, развитието и прогнозата на ОМИ при млади жени и дали патофизиологията на инфаркта при тях се различава от тази при мъжете. Те наблягат на влиянието на нетрадиционните РФ, особено психологическите РФ, като депресия и финансови затруднения. Резултатите от анализа и половата разлика в характеристиките може би биха обяснили, защо младите жени и тези в средна възраст са с по-лоша дългосрочна прогноза от мъжете (Bucholz и съавт., 2017).

При обзора на литературните данни Shah и съавт. (2016) докладват и нетрадиционни за ИБС РФ. Въпреки, по-ниската си честота тези РФ са потенциално отговорни за по-висока честота на МИ, особено при млади пациенти. Като такива фактори, авторите отбелязват употребата на кокаин, спонтанна коронарна артериална дисекация (SCAD), болест на Kawasaki, фактор V Leiden, ниски нива на естроген и прием на орални контрацептиви при млади жени.

3. Патогенеза

В обзор на литературата Egred и съавт. (2005). систематизират четири патогенетични причини за МИ при млади индивиди със значително припокриване между групите: атероматозна коронарна артериална болест; неатероматозна коронарна артериална болест; хиперкоагулационни състояния; МИ, свързан със злоупотреба със субстанции.

3.1. Атероматозна коронарна артериална болест

Известно е, че атеросклеротичния процес започва развитието си още в ранна детска възраст. При аутопсията на 760 млади възрастни пациенти, починали от различни несърдечни причини, напреднала коронарна артериална болест е открита при 20% от мъжете и 8% от жените на възраст между 30 и 34 години (McGill и съавт., 2000; Egred и съавт., 2005). Съществуват данни, че ранната атеросклероза е причина за 80% от инфарктите при млади пациенти (Choudhury и Marsh, 1999).

РФ за ИБС при младите, като цяло са класическите известни с някои особености в честотата, сравнено с тези при по-възрастните, със значително преобладаване на тютюнопушенето и фамилната анамнеза за преждевременна коронарна артериална болест, както и абнормен липиден профил, като хипертриглицеридемия и нисък HDL. Освен конвенционалните РФ, появата на нови такива, като хиперхомоцистеинемия и липопротеин (а) вероятно играят роля в прогресията на атеросклеротичния процес както при възрастни, така и при млади пациенти (Foody и съавт., 2000; Egred и съавт. (2005).

3.2. Неатероматозна коронарна артериална болест

Вродени коронарни аномалии биха могли да се презентират като ОМИ при млади пациенти. Въпреки че, са най-често бенигнени и особено рядки понякога могат да бъдат открити по време на ангиография при млади пациенти с МИ (Egred и съавт., 2005). По литературни данни коронарните аномалии са причина за 4% от МИ при млади пациенти (Warren и съавт., 1979). Докладвани са случаи на

мускулен мост над коронарна артерия, предизвикващ при силна компресия по време на систола МИ при млади пациенти, като се оказва, че перкутанна коронарна интервенция (PCI) или кардиохирургично лечение са с по-голяма полза от медикаментозната терапия (Stables и съавт., 1995; Möhlenkamp и съавт., 2002; Egred и съавт., 2005).

Друг пример за неатеросклеротична причина е SCAD при млади пациенти. Болката в гърдите често е нетипична и жените са с по-висок риск по време на перипарталния период. Най-често се засяга LAD (Vale и Baron, 1998; Butler и съавт., 2005). Смята се, че налични атеросклеротични промени могат да бъдат подлежаща причина, но SCAD може да бъде свързана със заболявания на съединителната тъкан, като синдром на Ehlers-Danlos и синдром на Марфан (Vrints, 2010). За съжаление диагнозата е често поставена по време на аутопсия. Съобщено е успешно лечение чрез стентиране или кардиохирургия (Vale и Baron, 1998; Butler и съавт., 2005; Egred и съавт., 2005). Други редки причини за МИ при млади индивиди, причислени към групата и докладвани в литературата са: септичен ембол от аортна клапна вегетация, като се среща най-вече при прием на интравенозни наркотици, (Kennelly, 1982); коронарна аневризма с тромботична емболизация от вътресъдовия сак и парадоксална емболизация при ляво-десен шънт при персистиращ форамен овале (Egred и съавт., 2005). Към тази група биха могли да се причислят артеритите. Болестта на Такаясу и гигантоклетъчния артериит са видове грануломатозен васкулит, които могат да засегат коронарните артерии и да доведат до МИ (Rubin и Borden, 2012). Болестта на Kawasaki най-често засяга деца под 5г., като артериалното корнарно възпаление може да причини коронарна аневризма,коронарна дисекация и МИ при деца и млади възрастни. Болестта на Кавазаки е от значение за младите възрастни, тъй като е известно, че тези пациентите са склонни да развият ранна атеросклероза и имат по-висок сърдечно-съдов риск, дори коронарните лезии да не се появят по време на острата фаза (Smith и Grider, 1993; Takahashi и съавт., 2011).

3.3. МИ, свързан със злоупотреба със субстанции

Злоупотребата с кокаин може да доведе до различни сърдечно-съдови усложнения, включително МИ. Често употребата на кокаин е съчетана с тютюнопушене, което допълнително увеличава риска от МИ. Патогенетичният механизъм на действие на субстанцията, отговорен за развитие на ОМИ вероятно е свързан с провокация на вазоспазъм и хиперкоагулация на базата на повишена симпатикусова активност (Lange и Hills, 2001; Egred и съавт., 2005). Освен това дългосрочната употреба на кокаин ускорява атеросклеротичния процес (Kolodgie и съавт., 1991; Egred и съавт., 2005). Съобщава се също, че пушенето на марихуана вероятно е свързано с МИ, но връзката е доста по-слаба (Collins и съавт., 1985).

3.4. Хиперкоагулационни състояния

Смята се, че нарушенията в коагулацията са причина за 5% от инфарктите при млади пациенти (Trzos и съавт., 2009).

Антифосфолипидният синдром е свързан с рекурентни артериални и венозни тромбози. Често се проявява в 30 годишната декада. Може да бъде първично или вторично свързан с други автоимунни заболявания, като системен лупус еритематозус. Тромботична оклузия на коронарна артерия може да доведе до остър МИ (Jouhikainen и съавт., 1994; Egred и съавт., 2005).

Пациентите с антифосфолипиден синдром имат склонност към повишена тромбоцитна адхезия и преждевременна атеросклероза (Vaarala, 1996; Harats и съавт., 1999).

В European Concerted Action on Thrombosis (ECAT) са проследени 2960 пациенти с ангина пекторис в продължение на 2 години, изучавайки връзката между хемостатични промени и остри коронарни събития. От 106 пациента с коронарни инциденти, 12% са били на възраст под 45 години. Нивата на фибриноген, антиген на фактора на von Willebrand и тъканен плазминогенен активатор (tPA) антиген са се оказали независими предиктори за последващи остри коронарни синдроми (Thompson и съавт., 1995).

Нефротичният синдром е свързан с хиперкоагулация, дължаща се на комбинацията от различни фактори, като нарушения на фибринолитичната система, дислипидемия и намаляване на антикоагулантните фактори. Намалената концентрация на антитромбин III, инхибитор на коагулацията е основно отговорна за тенденцията към тромбофилия в повечето от тези пациенти (Osula и съавт., 1992; Egred и съавт., 2005). Мутацията на фактор V на Leiden и приемът на орални контрацептиви също се асоциират с повишен коагулабилитет и са причина за ОМИ при млади хора (Tanis и съавт., 2003; Petitti, 2003; Egred и съавт., 2005; Петров и съавт., 2020).

Намалена фибринолитична активност в резултат на повишени нива на инхибитора на плазминогенния активатор-1 (PAI-1) са съобщени при пациенти с МИ на възраст под 45 години (Hamsten и съавт., 1985).

При пациентите със системен лупус еритематозус патогенетичния механизъм на МИ вероятно е мултифакторен. От една страна тези пациенти имат склонност към хиперкоагулабилитет, а от друга, към преждевременна атеросклероза. Същата е резултат от имунно медиирана ендотелна увреда, хиперлипидемия и хипертония. АХ при пациентите със системен лупус еритематозус е вероятно свързана със стероидната терапия. Коронарният артерит също е потенциален патогенетичен механизъм при тези пациенти (Spiera и Rothenberg, 1983; Wilson и съавт., 1992).

4. Клинична картина и време до представяне

Значението на клиничните симптоми, дължащи се на ОМИ при млади пациенти се определя от вероятно късното представяне поради възможното неглижиране на симптоматиката, както от пациента, така и от медицинските лица, предвид относително ниската вероятност за ОМИ в тази млада популация, както и случаите на атипична симптоматика. Това би могло до доведе до неадекватност или забавяне на медицинската помощ.

В своя обзор на литературата Egred и съавт. (2005) считат, че освен различията в рисковия профил и прогнозата, такива се наблюдават и в клиничното представяне на младите пациенти с МИ. Те смятат, че класическата презентация с акцелерираща стенокардия, предшестваща инфаркта е по-рядка при младите пациенти. При тях е характерна първа ангинозна симптоматика, бързо реализираща се в ОМИ.

Делът на млади пациенти със стабилна стенокардия, с доказана коронарна артериална болест е само 24% при сравнение на лица под 45г. и над 60г. (Chen и съавт., 1995; Egred и съавт.,2005). В друго проучване на пациенти с ОМИ под 45г. 69% отричат болка в гърдите преди инфаркта (Klein и съавт., 1987).

В обсервационно проучване, включващо 1116 последователни пациента на възраст под 35г. се представят само пациенти със STEMI и относно клиничната картина се докладват следните резултати: най-честият симптом е бил гръдна болка при 94,8% пациента, ирадиация на болката при 49,7%, последвано от изпотяване - 89,8%, гадене/повръщане-33,2%, задух -8,8%, сърцебиене- 4,2%, синкоп-2.3%. Петдесет пациенти (4,5%) са имали нетипични симптоми, а 17,8% са имали продромални симптоми. Weinberger и съавт. (1987) също докладват изключително ниска честота на предходна стенокардия при проследените от тях пациенти с МИ под 30г.

В голямо проучване, включващо 24125 пациента с инфаркт, разделени в групи ≤45г (8,5%) и >45г. се оказва, че симптоматика при представяне са имали 99,6% от младите и 99,4% от по-възрастните, което е статистически незначимо. Статистически значима е била, обаче разликата в наличието на тригерен фактор между групите при 26,7% от младите и при 21,1% от по-възрастните ($p< 0,0001$). В сравнение с пациентите над 45 години, времето от началото на симптомите до приемането при младите пациенти е било значително по-кратко, а в рамките на младата група се е наблюдавало полово различие, като жените са се представили значително по-късно от мъжете. Въпреки това резултатите са показали, че почти

половината от младите пациенти с ОМИ са имали времеви интервал от 6 часа и повече от началото на поява на симптоми и приема. (Lv и съавт., 2021)

В PRIMVAC регистъра, където пациентите са разделени в същите две възрастови групи средното време, изминало от началото на симптомите до тромболиза в групата под 45 години е било 150 минути, докато при пациентите над 45 години, сигнификантно по-дълго-180 минути. Младите пациенти също са се представили по- бързо в лечебното заведение-120 срещу 160 мин. (Morillas и съавт., 2002).

Zasada и съавт. (2021) също посочват сигнификантно по-дълги времена от болката до първи медицински контакт; от болка до ангиография или балон; и от първи контакт до ангиография или балон при пациентите над 40 годишна възраст, сравнено с по-младите ($p<0,001$).

В противовес на горепосочените резултати Schoenenberger и съавт. (2011) в голямо проспекивно проучване, проведено в Швейцария (28778 пациенти с ОМИ) не посочват значима разлика във времето от началото на болката до представяне на пациента между двете проследени групи-под и над 35г.

В Euroheart acute coronary syndrome survey, са изследвани 10253 пациента с ОМИ от 25 държави и 103 болници и са разделени възрастово на 5 групи през 1 декада, като най-младите са-<55г. При анализа на резултатите се оказва, че пациентите в най-младата възрастова група са имали най-рядко предходна стенокардия, предишен ОМИ, мозъчно-съдови инциденти и сърдечна недостатъчност и честотата им сигнификантно нараства с напредване на възрастта. По-голямата част от пациентите във всички възрастови групи се представят с типична ангинозна болка, но по-рядко с увеличаване на възрастта-90,9% от мъжете и 88,2% от жените под 55г., и съответно 79,6% от мъжете и 74,9% от жените над 85г. Обратно-прогресивно сигнификантно се увеличава делът на пациенти, представящи се с 3 и 4 клас СН по Килип с възрастта (2,6% при мъжете под 55г. и достига 13,7% при мъже над 85г, а за жените, съответно 2,3% срещу 17%).

Възрастните пациенти със STEMI по-рядко от младите са получавали реперфузионна терапия (Rosengren и съавт., 2006).

В RCT (рандомизирано контролирано проучване), проведено в Китай, сравняващо характеристиките на две групи пациенти със STEMI-под и над 45г., относно проявите на СН (сърдечна недостатъчност) при презентация се установява по-ниска честота на Килип клас 3 и 4 при младите пациенти-20.2% срещу 31.5%, P = 0.01. Многовариантният анализ е показал, че Килип клас 3 или 4 по време на хоспитализация може да бъде самостоятелен предиктор за болнична заболеваемост (OR: 31,15, 95% CI: 7,22–137,06, P <0.001), както и за комбинацията от вътреболнична заболеваемост и смъртност (OR: 42,15, 95% CI: 8,13–218,57, P <0,001) при млади пациенти. В по-възрастната група пациенти полът, статус на непушач, ХБН (хронична бъбречна недостатъчност) и Килип клас 3 или 4 са вероятни предиктори за вътреболнична заболеваемост и смъртност. Trzeciak и съавт. (2017) определят Килип клас 3 или 4 при хоспитализация (hazard ratio [HR], 6.82; 95% CI, 3.44–13.52; P <0,0001) и всеки спад с 5% на ФИЛК по време на хоспитализацията, като най-силните независими РФ, увеличаващи 12 месечния риск от събития при пациенти с инфаркт под 40 години. В същото проучване младите пациенти сигнификантно по-често са се представили с типична ангина в сравнение с по-възрастните (94.9% срещу 86.7%, P = 0.006) (Chua и съавт., 2010).

Проведено е голямо обсервационно проучване, включващо 1143513 пациента с МИ от National Registry of Myocardial Infarction, от 1994 до 2006г., като целта е била определяне на връзката между пола и клиничната симптоматика при представяне на пациенти с МИ (първична цел) и между пола, симптоматиката и вътреболничната смъртност (вторична цел) след отчитане на възрастта (Canto и съавт., 2012). Делът на пациентите с МИ, които са се представили без гръдна болка, е бил значително по-висок при жените, отколкото при мъжете (42,0% [95% CI, 41,8%-42,1%] срещу 30,7%[95% CI, 30,6%-30,8%]; P< 0,001). Авторите отчитат значително влияние на възрастта и пола върху симптоматиката при представяне (с или без болка в гърдите); с по-значима разлика между двата пола при по-младите,

отколкото при по-възрастните пациенти, отслабващо с напредването на възрастта. Многопроменливо възрастово коригирано отношение на шансовете (ORs) за липса на гръдна болка при жени (референт-мъже) е било както следва: по-млади от 45 години, 1,30 (95% CI, 1,23-1,36); 45 до 54 години, 1,26 (95% CI, 1,22-1,30); 55 до 64 години, 1,24 (95% CI, 1,21-1,27); 65 до 74 години, 1,13 (95% CI, 1,11-1.15); и 75 или повече години, 1,03 (95% CI, 1,02-1,04), тоест двупосочна взаимовръзка (пол и възраст) при представяне на МИ без болка в гърдите е сигнификантна ($P < 0,001$). Тоест, колкото по-млади са жените, толкова е по-голяма вероятността за безболково представяне, сравнено с мъжете. 18,5% от жените под 45г. са се представили без гръдна болка и 13% от мъжете. Като цяло, абсолютния процент на безболково представяне расте с възрастта и за двата пола. Вътреболничната смъртност при млади жени, без гръдна болка е била по-голяма от тази при млади мъже без гръдна болка със сигнификантна значимост, като тази зависимост е намалявала с възрастта. След симултанна корекция по възраст и пол, авторите представят хипотезата , че възрастта е по-важен предиктор за клинична проява без гръдна болка. Тъй като жените с МИ в по-младата възрастова група имат по-висока смъртност от мъжете в тази група, авторите предполагат, че един от факторите ‚допринасящи“ за това би могъл да бъде липсата на гръдна болка и съответно забавяне в представянето и по-малко агресивна терапия при младите жени.

Базирайки се на данните от VIRGO study е проведен анализ, целящ, определяне на разликата в демографския и клиничния профил между мъже и жени с ОМИ на възраст под 55г. с оглед повлияването върху по-лошата прогноза при млади жени, сравнено с мъже. Включени са преобладаващо жени в съотношение 2:1- 2,349 (67%) жени и 1,152 (33%) мъже. Относно клиничната презентация преобладаващата част от жените (77%) и мъжете (83%) са докладвали типична гръдна болка. Вторият най-чест симптом при жени е бил гадене (45%), последван от задух (44%). Обратното е важало за мъжката кохорта: при 44% от пациентите е отчетен задух, а при 35% гадене. Близо половината пациенти и от двете групи са разбрали, че „нещо не е наред със сърцето” при проявата на симптомите и въпреки

това медицинските лица са се ориентирали правилно за диагнозата по-често в мъжката кохорта, отколкото в женската (87% срещу 76%, p<0.01). В допълнение, жените са имали значително по-дълго забавяне от началото на симптомите до представянето (>6 часа) (p<0,01). Жените по-рядко от мъжете са се представяли с типични оплаквания и по-рядко са имали диагностични белези на ЕКГ(електрокардиограма). STEMI е преобладавал при изследваната мъжка популация (p<0,01), но жените са били с по-висок Килип клас и GRACErisk score (и двете p<0,05). Освен това в анализа е установено, че при женската кохорта честотата на сърдечно-съдовите РФ е по-висока, те са по-коморбидни изходно от мъжете, с по-нисък социално-икономически статус. Всичко това според авторите, съчетано със закъснението при презентацията, съответно представящи се с по-тежък МИ (Килип клас и Grace score) и водещата до това закъсняла реперфузия (извън препоръчаните рамки), прави жените в млада и средна възраст фундаментално различна, по-рискова популация от мъжете и вероятно допринася за тяхната по-лоша прогноза в дългосрочен план (Bucholz и съавт., 2017).

В GENESIS PRAXY study (Януари 2009г.–Септември 2012г.) са включени 1015 пациента (30% жени) ≤55 г., хоспитализирани с ОКС (остър коронарен синдром) с цел установяване на връзката между липсата на гръдна болка при представяне от една страна и пола, социално-демографските, психологически, клинични фактори и тежестта на коронарната артериална болест, от друга. Авторите подчертават данни от литературата, че при млади жени, диагнозата ОКС, по-често се пропуска, сравнено с младите мъже (Pope и съавт., 2000; Kaul и съавт., 2007; Khan и съавт., 2013), и че първите имат по-висок риск от смърт (Canto и съавт., 2012). Жените са били по-склонни да се представят без болка в гърдите отколкото мъжете (19,0% срещу 13,7%; P = 0,03). Младите жени без болка в гърдите са имали по-малко симптоми като цяло в сравнение с жените с болка в гърдите (среден брой симптоми, 3,5 срещу 5,8; P < 0,001), като сходни резулати е имало и при мъжете (2,2 срещу 4,7; P < 0,001). Жените без болка в гърдите, обаче са имали повече симптоми, отколкото мъжете без болка в гърдите. Въпреки това, в

мултивариабилния модел, след коригиране на основните характеристики, включително тежестта на ОКС, женския пол (OR, 1,95 [95% CI, 1.23-3.11]; P =0.005) и тахикардията (OR, 2.07 [95% CI, 1.20-3.56]; P =0.009) са били независимо свързани с представяне без болка в гърдите. Тежестта на ОМИ се оказва, че е нямала връзка с представянето без болка в гърдите. Това твърдение се различава от резултатите, цитирани по-горе от VIRGO study анализа. Единствено симптомите, като студената пот и слабост са били свързани с повишени шансове за STEMI, сравнено с NSTEMI или НАП (нестабилна ангина пекторис) (OR, 2,05 [95% CI, 1,50-2,79] срещу OR, 1,55 [95% CI, 1,12–2.13], съответно) (Khan и съавт., 2013).

5. Клинична презентация

5.1. STEMI vs NSTEMI

Преобладава мнението, че в сравнение с по-възрастна популация, STEMI е по-чест при млади пациенти от NSTEMI (Schoenenberger и съавт., 2011; Puricel и съавт., 2013; Zasada и съавт., 2021). Например в проспективно кохортно проучване, проведено в Швейцария са включени 28778 пациента с ОКС-STEMI/NSTEMI/НАП и са разделени на две кохорти, под и над 35г., с цел сравнение на предствянето, лечението и изхода (Schoenenberger и съавт., 2011). Съотношението STEMI и NSTEMI/НАП между младата и по- възрастната кохорта сигнификантно се е различавало: 73,1% от младите пациенти са се представили със STEMI, а при пациентите над 35г. процентът е бил 58,3 ($p < 0,001$). По-високата честота на пациенти, представящи се с белези на СН според авторите вероятно се дължи на наличие на предходна или напреднала коронарна артериална болест при възрастната популация, резултираща в изходно по-ниска ФИЛК.

Според резултатите от Euroheart acute coronary syndrome survey е имало сигнификантна обратна връзка между възрастта и вероятността за предствяне със STEMI. За всяко десетилетие от живота, шансовете за представяне със STEMI намалява с 0,82 [95% доверителен интервал (CI) 0,79–0,84]; P, 0,0001]. В най-младата възрастова група, до 55 години, 56% от мъжете и 44% от жените са били

със STEMI. Делът на STEMI е намалявал с възрастта при мъжете, докато при жените не е имало сигнификантно намаление (Rosengren и съавт., 2006).

В голямо проучване,проведно в Полша, с данни от National Registry of Procedures of Invasive Cardiology (ORPKI) са включени 237747 пациента с ОМИ, като 1,3% са били под 40 годишна възраст. При младата кохорта е преобладавал STEMI- 61,97% от пациентите, а с NSTEMI са били 38,03%, като честотата на STEMI при младите е била сигнификантно по-висока от тази при по-възрастните, където STEMI/NSTEMI са били в равно съотношение. Сърдечният арест при приемането е бил по-висок при пациентите под 40г. (4,55%) срещу 3,77% (p-0,03), а статистически значима е била разликата между делът представили се с 4 клас по Килип в полза на по-възрастната кохорта (Zasada и съавт., 2021).

В GENESIS PRAXY study по отношение на презентацията на пациенти с ОКС под 55 годишна възраст се оказва, че има полово различие–жените сигнификантно по-рядко са се представили със STEMI. (Khan и съавт., 2013).

Lv и съавт. (2021) в проучване от 24125 пациента с ОМИ включени от China Acute Myocardial Infarction registry, също докладват сигнификантно по-висока честота на пациентите със STEMI в групата под 45 г.,сравнено с тези над 45г., съответно 84,6% и 74,9% (p< 0.0001) и по–висок Килип клас сред по-възрастната популация; относно локализацията на инфаркта, по-често при младите пациенти е било засягането на предна стена на лява камера, съответно 52,5% към 47,8% при по–възрастни от 45 години пациенти (p< 0.0001). Сравнена е и ФИЛК при представяне между групите: 55.00 ± 10.33% при младите и 53.28 ± 10.97% при възрастните, което представлява статистически значима разлика. След многовариантен анализ ФИЛК, заедно с пола, класа по Килип, сърдечния арест при приемането са били отчетени, като независими предиктори за вътреболнична смъртност при пациенти ≤45г. (Lv и съавт., 2021).

В противовес, при проучване върху млада популация от 1462168 пацинета в САЩ, обаче се докладват различни резулати: с NSTEMI са се презентирали повечето пациенти (54,9%) на възраст от 18 до 59г., като в подгрупата 18-

44г.,честотата на NSTEMI е 53,6%, отново малко по-висока от тази при STEMI пациентите (Yandrapalli и съавт., 2019).

Скорошни проучвания, проведени в Съединените щати на популационно ниво, са показали, че представянето с NSTEMI е по-често и се е увеличило от 54,6% на 67,9% при мъжете и от 58,8% на 80,2% при жените от 2000г. до 2014 г. (Mefford и съавт., 2020). Друго проучване в американската популация докладва, че приблизително една трета от младите пациенти (до 55г) са се презентирали със STEMI, а две трети с NSTEMI. Показана е 30-годишна тенденция за намаление на честотата на STEMI (McManus и съавт., 2011).

Конкретно за младата популация проучване, споменато в епидемиологичната част, основано на анализ от PL-ACS registry в Полша, на пациенти с ОМИ под 40 годишна възраст също показва, че в периода на проучването (2009-2013г.), процентът на пациентите, хоспитализирани със STEMI намалява (71,7% срещу 63,9%; P = 0,002), докато този на NSTEMI се е увеличил (28,3% срещу 36,1%; P = 0,002) с годините. Като причина авторите изтъкват вероятно все по-широката употреба на високо-сензитивен тропонин и относително нарастващия брой на пациенти с NSTEMI (Trzeciak и съавт., 2017).

5.2. Локализация на МИ

Преобладава мнението, че предния МИ е по-чест при по-младата популация, сравнено с възрастните (Malik и съавт., 2016; Colkesen и съавт., 2008; Weinberger и съавт., 1987; Lv и съавт., 2021; Tambyah и съавт., 1996), като във VALIANT study се е наблюдавал при 69,7% от пациентите от 18 до 45г. и при 56,4% от пациенти над 65г. (Anderson и съавт., 2008).

Например Malik и съавт. (2016) в проучване, проведено в Бангладеш, включващо 266 пациенти с МИ под 35 г., съобщават следните данни: инфаркт на предна стена се е открил при 56.5% от пациентите, 41.6% от тях са били с долен инфаркт; 1.5% с латерален, а 0.4% с преден и долен. Сходна подреба по честота съобщават и Christus и съавт. (2011) в проучване, проведено също сред пациенти

под 35г., съответно: преден МИ при 63,3% от пациентите, долен МИ при 22,8%, долно-латерален при 5,1%, задно-долен при 3,7%, латерален при 4,4% и преден и долен при 0,7%. След проследяване основно на ангиографските характеристики при пациенти под 35г. със STEMI, Colkesen и съавт. (2008) откриват следното разпределение при своите пациенти: инфаркт на предна стена на ЛК при 60%; инфаркт на долна стена на ЛК при 31%, латерален или заден STEMI при 7% от пациентите. В противовес, в опоменато по-горе испанско проучване, основано на данни от PRIMVAC регистъра, където са включени 10213 пациента с инфаркт, разделени във възрастови групи под и над 45г. са докладвани различни резултати относно локализацията на МИ. В по-младата група пациенти най-често се е срещал долния или задно-долния МИ (53.4% от пациентите), последван от преден инфаркт при 38.8%. В групата над 45г. с долен и задно-долен МИ са се представили 44% от пациентите, а с преден 42,7% (сходна честота). Засягането на дясна камера е било рядко, в около 7% от пациентите и в двете групи (Morillas и съавт., 2002). За отбелязване са и по-малки проучвания, където е опомената преваленция по честота на долния инфаркт, последван от преден в изследваната млада популация пациенти (Gotsman и съавт., 2003).

5.3. ФИЛК

По отношение на ФИЛК при представянето, Lv и съавт. (2021) откриват статистически значима разлика между младата и възрастната популация, като сигнификантно по-висока се представя ФИЛК при младите пациенти и се приема като един от независимите предиктори за вътреболнична смъртност при младите пациенти. В своя метаанализ от рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи млади и възрастни пациенти с МИ Lei и Bin (2019) съобщават, че не се отчита сигнификантна разлика между младите и възрастните пациенти с МИ по отношение на стойностите на ФИЛК.

В ретроспективно проучване от 368 пациента с инфаркт, разделени в кохорти до 55 и над 55 години, проведено в Австралия, тежка ЛК дисфункция (< 35%) се

среща значително по-често при по-възрастната група пациенти (7,4% срешу 1,7%) (Shah и съавт., 2016б). Отново в австралийската популация е проведено RCT, сравняващо 4549 пациента, разделени в три възрастови кохорти (под 45г.-277 пациента; от 45 до 60г и над 60 годишна възраст) с ОКС. Относно ФИЛК при представяне, данни са получени за 765 пациента. Делът на пациентите с ЛК дисфункция, дефинирана като ФИЛК <50% нараства с нарастване на възрастта (< 45г. -6,00%, 45-60г.-11,31%, > 60г.-17,69%) и въпреки непълните данни за този показател авторите докладват висока степен на статистическа значимост (p= 0,013).

Chen и съавт. (2014) смятат, че наред с по-тежкото коронарно заболяване и наличната коморбидност при възрастните пациенти, по-високия процент на пациенти с ЛК дисфункция би могъл да е причина за по-лошия изход при тях.

Zimmerman и съавт. (1995) в CASS, при пациенти с преживян МИ не докладват разлика в ЛК скор (определящ се от кинетиката на левокамерните сегменти) между двете кохорти, без да се представя ФИЛК.

6. Ангиографска находка

Различия се откриват и при сравнение на ангиографската характеристика на млади и възрастни пациенти с МИ. В литературата преобладава мнението за сигнификантно по-висока честота на ЕКБ (едноклонова коронарна болест) при млади пациенти с ОМИ и на МКБ (многоклонова коронарна болест) при по-възрастните пациенти.

Още през 1987г. Klein и съавт. (1987) при проследяване на 85 пациента под 40 г. със симптоматична коронарна артериална болест (59 от тях с ОМИ) описват коронарната патология при младите пациенти и откриват преобладаване на ЕКБ при 51% от пациентите, последвано от ДКБ (двуклонова коронарна болест) (31%) и МКБ (19%), като LAD е била най-често засегнатата артерия при едноклоновите пациенти, при 47% от случаите. Авторите предполагат много по-бавна прогресия на атеросклеротичния процес при пациентите с ЕКБ, сравнено с тези с МКБ и определят последните като популация с висок риск (Gohlke и съавт., 1981;

Sturzenhofecker и съавт., 1982). Това, както и фактът, че огромна част от младите пациенти с МИ са били без предходна ангина според авторите е предпоставка да се предполага, че при тези пациенти с ЕКБ, реализиращи ОМИ активен процес отключва оклузивна тромбоза, руптура на плака или вазоспазъм на мястото на хемодинамично незначими стенози. Като вероятна причина Klein и съавт. (1987) посочват различен състав на атеросклеротичната плака при тези млади пациенти.

Още по-рано, през 1982г. Kennelly и съавт. описват ангиографската находка при 50 млади мъже под 40г. с преживян МИ преди 2-4 месеца. Анализирайки предшестващите РФ, авторите определят дали е имало корелация между един или комбинация от няколко РФ и тежестта на коронарното артериално засягане, като пациентите с необичайна или неатеросклеротична причина за МИ са били изключени от проучването. ЕКБ (≥70% коронарна обструкция) е била открита при мнозинството млади пациенти-52%, ДКБ при 22%, а МКБ при 20%, 1 пациент е бил с несигнификантна коронарна атеросклероза, а 2–с нормални коронарни артерии. В противовес на повечето цитирани в последствие данни от литературата във въпросното проучване, RCA е била артерията най-често демонстрираща сигнификантна стеноза в 62% от пациентите, последвана от LAD при 52%. С оглед определяне на връзката между наличието на всеки един от шесте големи РФ са сравнени пациенти с CDI от 0- 5, с тези от 6-15 сбор, както и 0-1 коронарна болест с 2-3 коронарна болест. Оказало се е, че и в двата случая не е имало разлика в наличието на РФ. Тоест не е било възможно да се докаже взаимовръзка между наличието на даден РФ или комбинация от РФ и тежестта или степента на засягане на коронарните артерии при младите пациенти (Kennelly и съавт., 1982).

В анализ, базиран на Coronary Artery Surgery Study Registry (CASS), при пацинети с преживян МИ и проведена ангиография и е сравнена ангиографската находка в две групи пациенти: млади и възрастни, като границата при младите мъже е била ≤ 35 г., а за младите жени ≤ 45 г. Сигнификантно по-висока честота на ангиографски нормални коронарни артерии и NOCD се е наблюдавала при младите пациенти (както мъже, така и жени) ($p < 0.0001$). Общо 22% от младите мъже и

34% от младите жени са били с 0-клонова коронарна болест (нормални коронарни артерии и необструктивна коронарна атеросклероза), като при по-възрастните групи тези пациенти са съставлявали съответно 5% от мъжете и 18% от жените ($p < 0.0001$). При поданализ- нормални, без видими атеросклеротични промени коронарни артерии са се срещнали при 37% от младите пациенти от двата пола и при 13% от възрастните пациенти от двата пола, като и в двете възрастови групи процентът е бил по-висок при жените. Относно броя на значимо засегнати коронарни артерии, сигнификантно повече са били младите пациенти с ЕКБ, докато при по-възрастните пациенти по-често се е наблюдавала МКБ ($p < 0.0001$). ЕКБ се е срещнала при 39% от младите мъже и при 36% от младите жени и съответно при 23 и 25% от по-възрастната група пациенти. ДКБ е била по-честа сред по-възрастните групи и от двата пола, съответно при 40% от младите пациенти и 57% при възрастните. МКБ е имало при 15% от младите мъже и 13% от младите жени.

По отношение на разпределението на засегнатата артерия, не се е наблюдавала статистически значима разлика, като между възрастовите групи, така и между половете. Най-често засегнатия съд е била LAD при всички пациенти: при младите мъже в 60% от случаите, а при младите жени в 63%, като при по-възрастните честотата е била съответно 53% и 64%, последвано от RCA и на последно място LCX.

Zimmerman и съавт. (1995) подчертават, че значително по-висока е честотата на пациентите с нормални коронарни артерии и такива с умерена коронарна обструктивна болест сред младата популация пациенти с МИ, сравнено с по-възрастната, като младите жени са имали по-висока честота на нормални коронарни артерии, независимо, че възрастовата граница при тях е с 10 години по-висока, отколкото при мъжете. Авторите откриват сходни данни в предходни проспективни и ретроспективни анализи при пациенти под 35г., където ангиографски нормални коронарни артерии са описани при 9 до 17% от пациентите с МИ (Davia и съавт., 1974; Warren и съавт., 1979; Wolfe и Vacek, 1988).

Kanitz и съавт. (1996) в ретроспективно крос-секционно проучване са изследвали 209 пациента с МИ под 40г, рекрутирани за период от 7г. Преобладавала е ЕКБ в тази млада популация- при 61,9% от пациентите; ДКБ при 17,8%; ТКБ при 6,4%, а 13,8% от случаите са били с ангиографски нормални коронарни артерии. Относно локализация резултатите са се различавали, сравнено с повечето цитирани проучвания. RCA е била най-често засегнатата артерия, последвана съответно от LAD, LCX и LMA. Kanitz и съавт. (1996) описват ясна корелация между броя налични РФ и тежестта на коронарно засягане. Пациентите с МКБ са имали средно 3,4 РФ, а пациентите с едно- или нулево-съдово заболяване са имали съответно 2,8 и 1,6 РФ.

Wolfe и Vacek (1988) при сравнение на ангиографските характеристики на две групи пациенти с МИ група I ≤ 35 ги група II ≥ 55 г. в САЩ докладват честотата на ЕКБ и нормална коронарна анатомия в група I, съответно 43% и 14,3%, а в група II едноклонова коронарна болест са имали 20% от пациентите ($p<0.01$), като нормална анатомия не се е срещнала при нито един пациент ($p<0.001$). Авторите определят зависимостта между броя засегнати артерии и наличните РФ и съответно пациентите от група I с нормални коронарни артерии са се представили с най-малък брой РФ, като последните са се увеличавали с нарастване броя на засегнатите артерии. Въпреки, че степента на атеросклеротично засягане за която и да било коронарна артерия да се е оказала по-малка в младата група пациенти, честотата на пълна коронарна оклузия при тях е относително висока. Това според авторите подкрепя тезата за остра тромбоза при едноклонова коронарна лезия или нормални коронарни артерии като причина за ОМИ при млади индивиди. Предполага се, че пациентите с "нормални" съдове може да са имали субклинична коронарна вътресъдова лезия, неотчетена при артериография, предразполагаща към съдов спазъм или тромбообразуване (или и двете), с последваща спонтанна тромболиза (Wolfe и Vacek, 1988).

В Euroheart acute coronary syndrome survey, честотата на нормална коронарна ангиограма също е била значително по-често в най-младата възрастова група и е

намалявала със всяка следваща декада, като най-общо се набляга, че нормални коронарни артерии се наблюдавали рядко при всички групи пациенти. Така при мъже под 55г. те са се срещнали при 5,6%, а при жените в тази група, отново по-често- при 13,3 % от пациентите. За сравнение при възрастовата група от 75 до 84г., процентите са били 2,3% за мъже и 5,3% при жените ($p < 0.0001$). Подобно на горе цитираните проучвания, ЕКБ сигнификантно е превалирала при най-младата група (40,3% за мъже и 43,3% за жени) и е намалявала с възрастта (при възраст от 75 до 84г., съотв. 19,6% за мъже и 23,2% за жени). Обратна зависимост е важала за ТКБ. Засягане на LMA със стеноза ≥ 50% се е срещал при 6,1% от мъжете под 55г. и при 5,0% от жените в тази група и прогресивно процентът нараствал с възрастта, като от 75 до 84г. е бил, съответно 18,2 и 17,2% ($p < 0.0001$) (Rosengren и съавт., 2006).

В своя обзор и метатанализ Lei и Bin (2019) анализират 5 RCT, сравняващи ангиографската находка при пациенти с МИ под и над 45г., като систематизират данните от тях. Оказва се, че има статистически значима разлика в находките между двете групи. ЕКБ е по-разпространена в младата група пациенти с МИ (OR = 2,48, 95% CI: 1,87 - 3,29). Общо 42,86% от младите пациенти с ОМИ са имали ЕКБ и 18,71% от по-възрастните. От друга страна МКБ е засечена при 38,77% от пациентите над 45г. и при 34,28% под 45 г. (OR = 0.42, 95% CI: 0.28 до 0.61). При сравнение на локализацията на коронарната артериална болест при млади и по-възрастни пациенти с ОМИ, се е оказало, че няма статистически значима разлика в разпространението на лезиите по коронарни артерии между млади и по-възрастни пациенти с ОМИ-LAD ($p = 0,22$), RCA ($p = 0,36$) и LCX артерии ($p = 0,11$).

Lv и съавт. (2021) в мултицентрово, проспективно, обсервационно проучване от над 20000 пациента, разделени в две възрастови групи, представят ангиографска характеристика на локализацията на „виновната" артерия. Сравнено с по-възрастните пациенти (>45г.) младите по-често са имали засягане на LAD, като IRA при 55,4% срещу 47,7% при по-възрастните. Cx е била IRA в 10,8% от младите, срещу 11,8% от възрастните, а RCA в 31,4% от младите и 37,3% от възрастните (p-

0.0003). Пре- и постпроцедурните резултати относно TIMI кръвотока са били без статистически значима разлика между групите (Lv и съавт., 2021).

Подробна ангиографска характеристика сред много млади пациенти с диагноза STEMI на възраст ≤ 30 г. е описана в голяма индийска популация от 1116 пациента в India-AMIYA Study. Предполагат се известни различия в получените резултати, сравнено със западната популация, предвид факта, че в индийската популация има тенденция за по-млада възраст на ССЗ, с по-изразено коронарно засягане в резултат на генетичнии метаболитни фактори, както и разлика в разпространението на конвенционалните РФ. Набляга се на постоянното нарастване на честотата на ССЗ в страната и огромното им социално-икономическо значение (Enas и съавт., 1992; Sinha и съавт., 2017). Sinha и съавт. (2017) докладват следните резултати: от всички пациенти, при които е проведена ангиография, 80.5% са имали обструктивна коронарна болест, 5.2% са били с нормална ангиографска находка, а 0,02% са имали спонтанна коронарна дисекация. Категорично е преобладавала ЕКБ при 71,5% от пациентите, ДКБ се е наблюдавала при 16,1%, а ТКБ при 6,6% от пациентите. LMA засягане е описано в 3,2% от случаите, а коронарна аномалия е отчетена при 2,3% от пациентите. Сходство с други проучвания е имало относно честотата на засягане на коронарните артерии. Инфаркт свързана артерия (IRA) най-често е била LAD при 58,1%, последвана от RCA при 28,2% и LCX при 13,7%. При налична двуклонова коронарна болест с най-висок процент се е срещала комбинацията LAD с RCA при 6,4% от случаите.

Отчетени са и полови различия в наблюдаваното ангиографско коронарно засягане, като мъжкия пол е имал по-тежки ангиографски промени. ЕКБ е била находка при 61,1% от жените и при 51,1% от мъжете (P < 0.002). ДКБ е наблюдавана при 8,4% от жените и при 12,2% от мъжете (P = 0.350), а МКБ се е срещала съответно по-често при младите мъже (5,1%), отколкото при младите жени (2,1%). Засягане на LMA се е наблюдавало само при мъжкия пол (P = 0.001). В противовес на данните от горецитираните проучвания, авторите в настоящето проучване докладват малко по-висока честота на NOCD при мъжия пол (11,5%

срещу 7,3%), което обаче е било статистически несигнификантно (P = 0.300). Спонтанна коронарна дисекация се е наблюдавала по-често при жени-13,7% срещу 8,4% (P < 0.030). За разлика от данните в CASS study например не се е установила значима разлика в честотата на установените нормални коронарни артерии между половете, съответно при 4,3% от жените и 4,8% от мъжете.

Пациентите със ЗД са имали тенденция за по-често засягане на повече от 1 коронарна артерия и засягане на LMA, сравнено с недиабетици (Sinha и съавт., 2017).

Авторите докладват висока честота на пълна коронарна оклузия при много млади пациенти с МИ, отново подкрепящо тезата за остра тромбоза на единична лезия, при иначе интактни коронарни артерии при млади, като тези данни кореспондират с описаните в предходни проучвания (Wolfe и Vacek, 1988).

Sinha и съавт. (2017) обясняват по-високата срещана честота на засягане на LMA в резултатите си, сравнено с докладваното в западния свят с вероятно различното разпределение и тежест на атеросклеротичния процес. Поради същата причина обясняват и по-ниската честота на откритите от тях нормални коронарни артерии в изследваната група (5,2%), в сравнение с описаните в западни популации (Wolfe и Vacek, 1988). Като причини за МИ при интактни коронарни артерии се посочват – коронарен спазъм, спонтанна реканализация или тромбоза с реперфузия (Mohammad и съавт., 2013; Sinha и съавт., 2017). Руптура на несигнификантна плака с последваща лиза, може да остави лумена интактен (Sinha и съавт., 2017). Интересна находка са били и срещнатите коронарни аномалии в проследената група, като те сами по себе си са изключително редки. Авторите изтъкват високата регистрирана честота на комплексни коронарни лезии в изследваната от тях популация – 25,9%, като доказателство, че преждевременната коронарна атеросклероза е свързана с бърза прогресия на заболяването, а не с постепенно развиващ се процес.

Liu и съавт. (2021) в ретроспективно проучване от 150 пациента с ОМИ, разделени в две групи, под и над 40 г., анализират и сравняват ангиографската

находка (брой лезии, степен на стеноза, тип циркулация, локализация на лезията и наличие на колатерали) и връзката и с РФ на пациентите. Авторите правят регресионен анализ между вида и степента атеросклеротично засягане и наличните РФ. Оказало се е, че тютюнопушенето, нивото на HDL-C, късното лягане, LDL-C/ApoB, са били независими фактори за броя на коронарни лезии. Младите пациенти с липса на тези РФ са имали по-малка вероятност за многоклоново засягане ($P < 0.05$). Късното лягане, абнормности в HDL-C и LDL-C/ApoB са били независими предиктори за тежестта на коронарната стеноза при младите и вероятността за тежка стеноза или пълна оклузия е била по-ниска при пациенти с липса на тези РФ ($p< 0,05$).

Според мултивариантен анализ, проведен от Shah и съавт. (2016б) мъжкия пол и наличието на дислипидемия са независими предиктори за МКБ при младите, а при възрастните ЗД тип 2 е единствения независим предиктор за МКБ.

Chen и съавт. (1995) във връзка с получените резултати от проучване върху 2 групи пациенти-под и над 45г., а именно по-слабото атеросклеротично засягане и по-висока честота на комплексни лезии при по-младите пациенти, смятат, че би могло да се предположи, че преждевременната коронарна артериална болест е свързана по-скоро с бърза прогресия на заболяването (руптура на плака, усложнение на плака и/или двете), отколкото с постепенно развиващ се процес. Chen и съавт. (1995) подкрепят тази своя теза с данни от литературата: хистопатологични изследвания са показвали, че атеросклеротичните плаки при млади пациенти с коронарна артериална болест се характеризират с обилно количество, богати на липиди пенести клетки и относителна липса на съединителна тъкан (Dollar и съавт., 1991). Тезата се подкрепя и от факта, че най-често инфарктът при млади пациенти не се предшества от ангина (Glover и съавт., 1982).

Внимание заслужава и проучване на Anjum и съавт.(2019), представящо по-детайлна оценка на разпределението и морфологията на коронарните лезии при 221 млади пациента с МИ (от 16 до 35 годишна възраст), проведено в Пакистан. Авторите наблягат на факта,че за разлика от развитите западни държави, където

смъртността от ИБС намалява, в развиващите се страни като тези в централна и южна Азия, тя постоянно расте (Anjum и съавт., 2019; Finegold и съавт., 2013). Anjum и съавт. (2019) също цитират данни според Choudhry и Marsh (1999) показващи, че значителен брой от младите пациенти в западните държави на ангиография не се демонстрират атеросклеротични лезии. Anjum и съавт. (2019) посочват, че при младите азиатци традиционните РФ, като нездравословно хранене, тютюнопушене и заседнал начин на живот са все още главните РФ за преждевременна атеросклероза. Ето защо авторите поставят хипотезата, че ангиографският модел на коронарната артериална болест в Западна Европа при млади пациенти не може да се обобщи и приеме за младите азиатски пациенти и подчертават нуждата от нови данни в тази насока, с оглед сравняване на ангиографското разпределение на лезиите между млади пациенти от западни държави и централна Азия.

Anjum и съавт. (2019) сравняват резулатите си с тези от предходни проучвания, върху млади индивиди с ОМИ и откриват сходство в тях. Преобладаване на ЕКБ е описана от Zhang и съавт. (2008) в Китай, Colkesen и съавт. (2008) в Турция, Sricharan и съавт. (2012) в Индия, съответно при 73.3%, 69% и 57.1% от случаите. Zimmerman и съавт. (1995) посочват сходни резултати в САЩ. По локализация на лезиите Anjum и съавт. (2019) посочват с най-голяма честота засягане на LAD, последвана от RCA и LCX. Подобно резултати са описани и от Zimmerman и съавт. (1995). В резултат на тези сходства в резултатите Anjum и съавт. (2019) изказват мнението, че може да се предложат сходни патологични процеси и хемодинамични отговори, водещи до развитието на преждевременна коронарна артериална болест на КАБ при млади пациенти и че РФ имат по-голямо значение за това от етническата принадлежност.

Fennich и съавт. (2019) в проучване с различен дизайн представя представят ангиографските характеристики на млади пациенти под 40г. в Северноафриканска популация (Мароко). В това ретроспективно проучване за период от 8г. са включени 80 пациента с ОМИ под 40 г. възраст, като са разделени в две групи:

група I-такива с обструктивна коронарна артериална болест (49 пациента) и група II - с необструктивна коронарна артериална болест (31 пациента). В група I са включени пациентите със стеноза на лумена на LAD, LCX, RCA поне 70% или ≥ 50% стеноза на LMA. В група II са пациентите с нормални коронарни артерии, коронарен спазъм, коронарна аневризма или минимална коронарна артериална болест. Всички пациенти с нормални коронарни артерии са преминали ядреномагнитен резонанс (ЯМР) и само тези с данни за исхемия от ЯМР са били включени. Едноклоново засягане е била най-честата ангиографска находка в група I при 43,7%, последвано от ДКБ при 12,5% и ТКБ при 5% от пациентите. Най-често засегнатата артерия е била отново LAD в 43,7%, а само 2 пациента са имали ангажиране на LMA, като и в двата случая е имало ангажиране на LAD. Един от тези 2-ма пациента е имал история за Такайасу артериит. RCA е била засегната в 13,7%, а LCX в 10% от пациентите. В група II коронарна артериална аневризма се е наблюдавала при 1,25% от пациентите; коронарен вазоспазъм при 2,5%; несигнификантна коронарна артериална болест при 13,75%; миокарден мост при 1,25%; нормални коронарни артерии при 20% от случаите.

Fennich и съавт. (2019) подчертават значението на подгрупата пациенти с MINOCA (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries), особено в младата популация, като посочват, че честотата му е около 6% от всички случаи с МИ. Тази група пациенти, както е видно от цитираното и от предходни проучвания Nafakhi (2013) се характеризират с по-лек рисков профил, по-висока ФИЛК и по-добра прогноза от пациентите с обструктивна коронарна артериална болест. Fennich и съавт. (2019) обясняват високия процент на пациенти с нормални коронарни артерии или несигнификантни лезии при 33,7% от случаите с късното провеждане на ангиография (1-5 дни след представяне), липса на IVUS (Intravascular Ultrasound) и предполагаема спонтанна тромболиза или атеросклероза с позитивно ремоделиране на артерията.

Относно половите различия в ангиографската находка, данни са докладвани в The Partners YOUNG-MI Registry study. Атеросклерозата е била най-честата

етиологична причина за инфаркт и при двата пола. Жените по-често са имали NOCD, ЕКБ, по-слабо атеросклеротично засягане и SCAD от мъжете. Общо 17,4% от жените са имали SCAD или MINOCA в сравнение с 4,4% от мъжете. Въпреки това, тези изключения вероятно отразяват малка част от младите жени с ОМИ в това проучване, особено след като 93,7% от тях са имали плака или стеноза по време на ОМИ и сходен сбор от атеросклеротични РФ в сравнение с мъжете (Tweet, 2020).

Въпреки, че целта на GENESIS PRAXY study не е била установяване на половите различия в ангиографската характеристика на пациенти под 55г. с ОКС е проведен поданализ с изнесени резултати, а именно: мъжете сигнификантно по-често са имали над 50% стеноза на поне един коронарен съд от жените ($p<0,001$); и при двата пола е преобладавала ЕКБ, последвана от ДКБ и съответно ТКБ, без статистически значима разлика между групите; най-често и при двата пола IRA е била LAD, отново без статистически значима разлика (Khan и съавт., 2013).

7. MINOCA

През 1939 г., Gross и Sternberg съобщават за първи път за възникването на ОМИ без значима КАБ (Gross и Sternberg (1939). През 2013 г. Beltrame въвежда терминът MINOCA за описание на тези пациенти (Beltrame, 2013). Според Tamis-Holland и Jneid (2018) някои лекари не осъзнават, че липсата на КАБ не изключва възможността за ОМИ и съответно пациентите може да бъде погрешно информирани за тяхната диагноза и неточно „успокоени“ за благоприятна прогноза.

MINOCA се открива при приблизително 6% от пациентите с ОМИ (Pasupathy и съавт., 2015). Въпреки това в литературата е докладван широк диапазон от честоти между 3,5 и 15%, вероятно дължаща се на различия в проучваните популации и хетерогенност в дефиницията (Tamis-Holland и Jneid,2018). Tamis-Holland и Jneid (2018) смятат, че някои по-ранни доклади, са използвали по-разширени включващи критерии, дефинирайки MINOCA, което е довело до

надценяване на неговото разпространение. ЯМР играе важна роля в диагностиката, определяне на причините и терапевтичния алгоритъм при пациентите с MINOCA (Байчев и съавт., 2022).

Придържайки се към дефиницията на MINOCA, формулирана през 2016 от European Society of Cardiology position paper и гайдлайните за миокарден инфаркт,терминът би трябвало да се отнася до тези пациенти с ОМИ (според „Универсалната дефиниция за миокарден инфаркт") при които липсва обструктивна коронарна артериална болест, не се откриват лезии ≥50% в голям епикарден съд, както и отсъствие на други клинично изявени специфични причини, които биха могли да обяснят острото състояние (Tamis-Holland и Jneid, 2018; Collet и съавт., 2021). В последните Европейски препоръки за лечение на остър коронарен синдром без персистираща ST елевация от 2020г. критериите за MINOCA , изключват чрез консенсус миокардита и Takotsubo кардиомиопатията от тази група пациенти (Collet и съавт., 2021).

MINOCA заслужава внимание в настоящия труд, тъй като според данни от литературата той се среща по-често при млади пациенти, особено жени (Tamis-Holland и Jneid, 2018; Емилова и съавт., 2018; Safdar и съавт., 2018; Димитрова и Трендафилова, 2023).

Проучването VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients) е голямо проспективно проучване, включващо 2985 пациента (2009 жени и 976 мъже) с ОМИ от 103 болници на възраст от 18 до 55г. Сравнени са клиничните характеристики и резултатите при млади пациенти с MINOCA с тези с МИ поради КАБ и отделно сред пациентите с MINOCA според пол и подтип. Според авторите,съществуващите данни за MINOCA се базират основно на резултати от прочвания при по-възрастни пациенти, преобладаващо мъже, а тъй като нозологията е по-често срещана при млади жени предлагат различен дизайн на проучването си (Safdar и съавт., 2018). От 2690 пациента с проведена ангиография, 88,4% са били с МИ с КАБ, 11,1% са класифицирани като такива с MINOCA, 0,6% са останали некласифицирани. 25.1% от пациентите с MINOCA са демонстрирали

ясен механизъм с коронарен артериален вазоспазъм, спонтанна коронарна дисекация или коронарен емболизъм, докато болшинството не са имали установена причина.

Сравнявайки пациентите с МИ с CAD с тези с MINOCA се докладват следните резултати: пациентите с MINOCA са сигнификантно по-млади (средна възраст 46 г.) от пациентите с КАБ (P < 0,001) и са с 1,6 пъти по-висока вероятност да се представят с NSTEMI (78.6.1% срещу 47.9%; P<0.001). По-малко от пациентите с MINOCA (91.3%) са имали ≥1 от традиционните РФ, в сравнение с пациентите с КАБ (98.7%; P<0.001). Хиперкоагулационните състояния са били редки, но са се наблюдавали по-често при MINOCA, отколкото при пациенти с КАБ (3,0% спрямо 1,3%; P=0,036). Не се е наблюдавала значима разлика в честотата на автоимунните заболявания, психосоциалните фактори и употребата на забранени вещества, вкл. кокаин между двете групи. Жените са имали 5 пъти по-високи шансове за представяне с MINOCA от мъжете (14,9% срещу 3,5%; некоригирано съотношение на шансовете: 4,84; 95% CI, 3,29–7,13). (Safdar и съавт., 2018).

Tamis-Holland и Jneid (2018), анализирайки VIRGO study смятат, че по-високия процент пациенти с MINOCA, докладвани в проучването в сравнение с предходни данни в литературата, би могло да се дължи на две причини: 1) във VIRGO study е проследена преобладаващо женска популация, при която MINOCA е по-чест и 2) всички пациенти със спонтанна коронарна артериална дисекация са били категоризирани, като MINOCA, а някои от тях имат обструктивна КАБ, резултиращо в по-висока докладвана честота на MINOCA, от очакваното.

Противоречиви са данните в литературата относно прогнозата при пациенти с MINOCA като цяло. Всъщност много проучвания предполагат по-благоприятна прогноза на пациентите с MINOCA в сравнение с пациентите с МИ с КАБ (Patel и съавт., 2006; Larsen и съавт., 2013б; Pasupathy и съавт., 2015). В противовес няколко проучвания показват сходна или дори по-лоша прогноза (Kang и съавт., 2011; Planer и съавт., 2013). Те налагат по- внимателно проследяване поради риск от

повторен инцидент в рамките на следващите 12м.(Илиева и съавт., 2019). Пациентите с настъпило усложнение в резултат на MINOCA са със значително влошена прогноза в сравнение с останалите пациенти с MINOCA (Димитров и съавт., 2020).

В системен обзор на проучвания за MINOCA се докладват съответно 0.9% вътреболнична и 4.7% 1–годишна смъртност (Pasupathy и съавт., 2015). В Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapy (SWEDEHEART) регистър, 24% от пациентите с MINOCA са имали голямо СС събитие (смъртност по всяка причина, рехоспитализация за ОМИ, исхемичен инсулт или сърдечна недостатъчност) при средно проследяване за период от 4,5г. включително 14% смъртност (Nordenskjöld и съавт., 2018). Във VIRGO study, засягащо младата популация, смъртността от MINOCA е значително по-ниска и не е имало статистически значима разлика от честотата при пациентите с МИ с КАБ. 12-месечната смъртност е била 0,6% и 2,3%,съответно (P=0,68). Tamis-Holland и Jneid (2018) отбелязват, че нивото на смъртност при пациенти с MINOCA, включени във VIRGO регистъра са били два пъти по-високи от докладваните при здрава популация от млади жени (Kochanek и съавт., 2016). Функционалните и психосоциалните резултати-изходно, на 1 и на 12 месец, са били сравними между групите с MINOCA и МИ с КАБ. На 12 месец са сравнени физическа лимитация, честота на ангина, качество на живот, които се оказват с еднаква тенденция в двете групи. (Safdar и съавт., 2018).

Raparelli и съавт. (2018) представят резултати от проучване върху 998 пациента с преждевременна презентация на МИ (<55годишна възраст) от 24 центъра в Канада. Включени са данни от GENESIS-PRAXY (GENdEr and Sex determInantS of cardiovascular disease: from bench to beyond - PRematurе Acute Coronary SYndrome), мултицентрово, проспективно, кохортно проучване, включващо пациенти с МИ под 55г. с налични данни от ангиография. При анализ на данните за бейзлайн характеристиките, Raparelli и съавт. (2018) посочват

следните резултати: 82 от пациентите (8.2%) са били с MINOCA, а 916 (91.8%) с МИ с КАБ. Жените са съставляват по-голям дял от пациентите с MINOCA, отколкото с МИ с КАБ (41% срещу 32%). Пациентите с MINOCA са се представили с по-малко традиционни РФ, в сравнение с втората група, статистически значимо за диабет и дислипидемия (P < 0,05). Пациентите с MINOCA са докладвали изходно по-добър функционален капацитет според SF-12 скалата. Злоупотребата с кокаин и алкохол е била със сходна честота в двете групи, както и тревожността и депресията.

По отношение на клиничната презентация, 40% от пациентите с MINOCA са се представили със STEMI и 65% от тези с МИ с КАБ. Пациентите с MINOCA по-рядко са се представяли с типична ангина, в сравнение с тези с МИ с КАБ. Изненадващо повече пациенти от групата с MINOCA са се представили със сърдечен арест (9,8% срещу 4,3%, P< 0,05) и висок Килип клас (10,9% срещу 5,4%;P< 0,05). Несигнификантно по-висока е била ФИЛК при представяне на пациентите с MINOCA. Времето от приемане в спешното отделение до ангиографията за пациентите със STEMI е било по-дълго в групата с MINOCA (средно 2.4 [8.8-46] срещу. 2.5 [1.2-13] часа). При при 12-месечно проследяване, Raparelli и съавт. (2018) посочват, че пациентите с каквито и да е нежелани събития в групата с MINOCA са били сигнификантно по-малко от групата с МИ с КАБ (14% срещу 25%), като според авторите честотата им в първата група въпреки това не бива да се неглижира. Нито един пациент от групата с MINOCA не е претърпял голямо сърдечно-съдово събитие (MACE-рекурентен нефатален МИ, нефатален инсулт, застойна СН, смърт по сърдечна причина), а рехоспитализациите по сърдечна или друга причина са били сигнификантно незначимо по-редки в групата с MINOCA.

Установена е връзката между пола и наличието на сигнификантна КАБ и възможността за изява на нежелано събитие за 12 месеца. Жените с МИ с КАБ са значително по-склонни от мъжете да преживеят нежелано събитие (p- 0,0015).

В дискусията Raparelli и съавт. (2018) наблягат на няколко въпроса: по-високата честота на жени в групата с MINOCA, би могло да е отправна точка за бъдещи проучвания, във връзка с подлежащи полово-зависими механизми, поради факта, че близо една пета от пациенти с MINOCA са имали преходен СС инцидент, би могло да се наблегне на нуждата от агресивен контрол на РФ и адекватна фармакологична терапия и подчертават нуждата от допълнителни изследвания при пациенти в групата с MINOCA като IVUS и OCT, тъй като стандартната ангиография би могла да пропусне руптура на плака, фибромускулна дисплазия и някои видове коронарна дисекация.

Не съществуват RCT, които да насочват за оптималната терапевтична стратегия при тази група пациенти. Обсервационни данни от регистъра SWEDEHEART registry докладват благоприятни резултати, когато пациентите на MINOCA са били лекувани с b-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и блокери на ангиотензин рецептор II и статини, но без значими ползи при лечение с P2Y12 инхибитори (Nordenskjöld и съавт., 2018).

Както Raparelli и съавт. (2018), така и Safdar и съавт. (2018) докладват сигнификантно по-ниска честота на назначена кардиопротективна терапия при изписване на пациентите с MINOCA, а така и подценяване на рехабилитационна програма при тези пациенти. Това според Tamis-Holland и Jneid (2018) би могло частично да даде обяснение за относително високата честота на нежелани събития и неочаквано лошата прогноза при пациентите с MINOCA.

8. Прогноза

ССЗ са глобален здравен проблем с епидемични пропорции. Въпреки, че смъртността от ССЗ намалява, те са водеща причина за смърт както в развитите, така и в развиващите се страни (Lei и Bin, 2019). Поради потенциалната опасност от преждевременна смърт, дългосрочна инвалидизация и социално-икономически щети при млади пациенти с ОМИ е важно да се очертаят прогностичните насоки в тази млада популация.

При анализ на литературата е опоменат и методът на лечение, описан от авторите за проследените пациенти, като вероятно той би имал влияние върху честотата на нежеланите събития и прогнозата. В съвременните препоръки първичната ангиопластика е метод на избор за реваскуларизация на пациенти с ОМИ, когато може да се проведе в необходимите времеви интервали от опитен екип, с доказана полза по отношение на смъртността.

В литературата преобладава мнението, че младите пациенти с ИБС и в частност МИ са с по-благоприятна прогноза от възрастните такива.

Ранни проучвания от 80-те и 90-те години предполагат, че резултатите са по-благоприятни при млади пациенти с ИБС, отколкото всяка група от по-възрастни пациенти до 7 години след хоспитализация (Klein и съавт., 1987; Chen и съавт., 1995; Zimmerman и съавт., 1995). Това е в съответствие с други проучвания, които са установили, че по-младата възраст е независим прогностичен фактор за благоприятно клинично протичане след ОМИ във всички възрастови диапазони, като по-младите пациенти са имали по-рядко рецидив на коронарни събития (Goldberg и съавт., 1998).

Hoit и съавт. (1986) сравняват едногодишната заболеваемост и смъртност в проучване, сравняващо 3 групи пациети, като най-младата е била <45г. Продължителността на престоя в коронарно отделение е бил сходен при групата от млади пациенти и тези на средна възраст (46г.-70г.), съответно 4.6 + 3.1 и 5.0 ± 3.6 дни и е бил сигнификантно по-кратък от този при възрастните ≥ 70г., 5.8 + 3.3 дни, p <0.001). Най–общо усложнения са се наблюдавали най-рядко при младите пациенти, като 32% от най-младите не са имали никакви усложнения, в сравнение с 21% сумарно от другите две групи (и за двете p< 0,001). Честотата на конгестивна СН при младите пациенти е била 41%, сравнено с 54% в средната възрастова група и 71% при възрастните. Честотата на персистираща гръдна болка и разширяване на инфарктната зона не се е различавала сигнификантно между групите. Кардиогенният шок е бил нечест и в трите групи (съответно - 2%, 3% и 5%). Надкамерните аритмии са зачестявали с възрастта и са се наблюдавали при 11% от

младите; при 20% от групата в средна възраст и при 38% от възрастните, като това е било основно за сметка на ПМ (предсърдно мъждене) (P< 0,001). КТ (камерна тахикардия) се е наблюдавала по-често при младите (30% срещу съответно 23% и 21%), но комплексните камерни екстрасистоли са били по-чести при възрастните пациенти. Честотата на КМ (камерно мъждене), обаче не е била със сигнификантна разлика между трите групи. Пълният AV блок е бил най-чест при възрастните (10%), сравнено с младите (5%) и пациентите на средна възраст (6%) (P< 0,001). Вътреболничната смъртност е била 2,5% за младите пациенти, сравнено с 9,0% за тези в средена възраст и 21,3% при най-възрастните. Едногодишната смъртност също е била ниска при младите пациенти (2,6%), сравнено с 10,3% и 24,4%, съответно в другите две възрастови групи. За сметка на това, обаче едногодишния риск от нефатален миокарден инфаркт е бил сходен в трите възрастови групи (съответно 5%; 5% и 6%). Проследена е кумулативната преживяемост на трите групи пациенти до 1 година от дехоспитализацията. В най-младата възрастова група, 95% -на първата година, спрямо 88% от пациентите във втората група и 63% от възрастните (сигнификантно и за двете- p <0,001). С оглед определяне на унивариантни предиктори за едногодишна заболеваемост и смъртност в най-младата група пациенти са били тествани 65 вариабилни. Девет от тях са показали сигнификантна значимост (p < 0,05). Изписване на антиаритмични медикаменти са били най-мощен предиктор за едногодишно събитие, последвано от история за предходен МИ, ПМ, ниска ФИЛК, дигоксин при дехоспитализация, история за конгестивна СН, рентгенографски данни за белодробна конгестия и уголемен кардио-торакален индекс и диуретици при дехоспитализация.

Hoit и съавт. (1986) наблягат на факта, че повечето проучвания посочват сходна благоприятна едногодишна прогноза на млади индивиди с МИ, но цитират и противоположни мнения. Например Vedin и съавт. (1975) при проследяване на 440 пациента не откриват разлика по отношение на едногодишната смъртност при пациенти под и над 55г. Zukel и съавт. (1969) в свое проучване посочват дори по-висока едногодишна смъртност при пациенти под 40 годишна възраст. Трябва да се

отбележи, че преживялите ОМИ млади пациенти са имали по-добра дългосрочна прогноза, сравнено с възрастните.

Klein и съавт. (1987) посочват интересна хипотеза за прогностичното разделянето на младите пациенти с ОМИ на две групи, позовавайки се на публикации на Gohlke и съавт. (1981) и Sturzenhofecker и съавт. (1982). Първата група включва млади пациенти с ЕКБ и много бавна прогресия на заболяването. Тези пациенти според Klein и съавт. (1987) са с отлична прогноза. Втората група са пациентите с МКБ, при които се наблюдава много по-бърза прогресия на заболяването и те съставляват отделна популация с по-лоша прогноза (Gohlke и съавт., 1981; Sturzenhofecker и съавт., 1982).

Вътреболничната смъртност, сравнена в годините е намаляла повече при по-младите пациенти, отколкото при по-възрастните. Сравнявайки периода от 1975 до 1978г. с този от 1993г. до 1995г. нивото на вътреболничната смъртност е намаляло със 75% за хората под 55-годишна възраст, но само с 9% за тези над 75 години (Goldberg и съавт., 1998).

Въпреки това, голямо проучване от 2003 г. върху дългосрочната смъртност при млади показва „тревожни“ резултати при пациенти с ИБС< 40 години: 15 годишната обща смъртност е била 30%, а при предходен ОМИ- 45% (Cole и съавт., 2003).

Обезпокоителни резултати публикуват и Khawaja и съавт. (2011) при дългосрочно проследяване (1980г. до 2007г.) на пациенти под 50г. възраст с ИБС, подложени на PCI, а именно, че въпреки наблюдаваното сигнификантно подобрение в процедурния успех в годините и значително намаление на вътреболничните МИ с Q зъбец, CABG (Coronary Artery Bypass Grafting), повторна реваскуларизация на таргетната лезия и MACE, при дългосрочно проследяване (средно 21 години) не се наблюдава тенденция за намаление на смъртността и се регистрира сигнификантно зачестяване на РФ като– ЗД, АХ, дислипидемия, обезитас. Khawaja и съавт. (2011) смятат, че липсата на положителна тенденция в дългосрочната смъртност до голяма степен може да се дължи на факта, че ползите

от напредъка в лечението се атенюира от влошаващия се рисков профил на тези пациенти.

В допълнение съществуват данни и за вероятно по-висока честота на внезапната сърдечна смърт (ВСС) при млади пациенти (Goldberg и съавт., 1998).

В метаанализ от RCT Lei и Bin (2019) при систематизиране на 3 RCT, докладващи смъртност по всяка причина на пациенти с ОМИ се установява сигнификантна разлика между този показател при пациенти под и над 45 годишна възраст (OR = 0.09, 95% CI: 0.07 до 0.12). В сравнение с по-възрастните пациенти с ОМИ, младите са имали очевидно по-нисък процент смъртност по всяка причина (6,43% срещу 41,57%) (Lei и Bin, 2019).

Авторите отбелязват, че въпреки резултатите от метаанализа за по-добра дългосрочна преживяемост на младите пациенти с ОМИ в сравнение с по-възрастните, те са имали влошена прогноза от възрастово свързаните съвременници в общата популация (Lei и Bin, 2019).

В голямо съвременно проспективно, обсервационно проучване, проведено сред 24125 пациента от China Acute Myocardial Infarction registry (от тях група от 2042 пациента ≤45г.) са посочени резултати относно разликите във вътреболничната и двугодишната прогноза между двете групи пациенти, както и са определени предикторите за смърт по всяка причина (Lv и съавт., 2021).

Първичната крайна цел на анализа е била вътреболнична смърт по всяка причина и такава за 24 месеца. Вторичната крайна цел е била големи нежелани сърдечни и мозъчносъдови събития (MACCE), рехоспитализация по всяка причина, рехоспитализация за СН, терапия в различните интервали. MACCE са дефинирани, като съчетание от смърт, реинфаркт и инсулт. При отчитане на вътреболнични резултати се оказало, че в сравнение с пациентите > 45 години, младите по-често са третирани с PCI (76.9 срещу 61.4%, p < 0.0001). Честотата на вътреболнична смъртност (2.0% срещу 7.0%; p <0,0001), реинфаркт (0,1% срещу 0,8%; p -0,0001), инсулт (0,2% срещу 0,9%; p -0,0001), и MACCE (2,2% срещу 8,1%; p <0,0001) е била сигнификантно по-ниска при младата група пациенти. След многовариантна

корекция разликите в смъртността и MACCE остават значими между двете групи (коригирано OR за смърт по всякаква причина: 0,463, 95% CI 0,332–0,647; p <0,0001; коригирано OR за MACCE: 0,423, 95% CI 0,308–0,580; p <0,0001). Болничният престой е бил по-кратък за младата група, но без да се отчита сигнификантна разлика. При отчитане на двугодишни клинични резултати, авторите заключават, че кумулативните нива на смърт по всякаква причина и MACCE са били значително по-ниски при пациенти на възраст ≤45 години, отколкото при по-възрастните пациенти (1,5% спрямо 7,9% за смърт по всякаква причина и 3,8% спрямо 10,6% за MACCE, и двете p < 0,0001). При 2-годишно проследяване по-малка част от младите пациенти, са били приети отново за сърдечна недостатъчност в сравнение с пациенти на възраст >45 години (3,0 срещу 8,1%,p <0,0001). След многовариантна корекция младите пациенти са имали по-нисък риск от смърт по всякаква причина и MACCE в сравнение с по-възрастните пациенти (коригиран HR за смърт по всякаква причина: 0,393, 95% CI 0,270–0,571,p < 0.0001; коригиран HR за MACCE: 0,603, 95% CI 0,475–0,767, p <0,0001). Двойна антиагрегантна терапия и β-блокерите са се използвали по-често при млади пациенти на 1-месечно, 6-месечно и 1-годишно проследяване в сравнение с по-възрастните пациенти.

След многовариантен анализ полът (P-0.0122), степента по Килип (P-0.0002 за IV срещу I степен), сърдечен арест при приемане (P-0.0179), ФИЛК (P-0.0027) и брой на левкоцити (P-0.0021) са били независими предиктори за вътреболнична смърт при пациенти на възраст ≤45 години. Променливите, свързани с 2-годишната смъртност при младите са били ФИЛК, ниво на креатинин и ниво на образование. Трябва да се отбележи, че възрастта не е била независим предиктор за вътреболнична или 2-годишна смъртност при пациенти на възраст ≤45 години, за разлика от възрастта при пациенти над 45 години.

Lv и съавт. (2021) отчитат и половите различия в прогнозата на младите пациенти. В сравнение с мъжете на възраст ≤45 години, при младите жени е било по-малко вероятно е да бъдат лекувани с PCI (66,1% срещу 77,6%, p = 0,0064). След

многовариантна корекция, младите жени са били изложени на значително по-висок риск от вътреболнична смърт и MACCE от младите мъже (корегирано OR за смърт по всяка причина: 5.767, 95% CI 1.580– 21.049, p = 0.0080; корегирано OR за MACCE: 3.981, 95% CI 1.150–13.784, p = 0.0292). Жените на възраст ≤45 години са имали по-висока кумулативна честота на смърт по всякаква причина в сравнение с мъжете на същата възраст (3.8% срещу 1.4%, P log−rank = 0.0412). Тази разлика обаче изчезва след многовариантна корекция (коригиран HR: 1,739, 95% CI 0,387–7,811, p = 0,4703). Оказало се е, че кумулативните нива на смърт по всяка причина и MACCE са сравними между младите жени и по-възрастните мъже.

Lv и съавт. (2021) дават предположения за сигнификантно по-високата вътреболнична смъртност при младите жени. Тъй като характеристиките при представяне и медицинската история са били сходни при двата пола, те предполагат, че едно от възможните обяснения е, че при жените се наблюдава известно забавяне на инициация на терапия след приемане, в сравнение с мъжете, позовавайки се на факта, че предвид по-ниските пикови стойности на нивото на сърдечните биомаркери, вероятно лекарите са по-склонни да приемат оплакванията, като такива с несърдечен произход. Съответно Lv и съавт. (2021) определят младите жени като високорискова група, налагаща бъдещо проучване и по-добро третиране.

Zimmerman и съавт. (1995) според данни от CASS регистъра определят разлики в прогнозата между младата и възрастната група. Би следвало да се отбележи, че пациентите са били лекувани медикаментозно или хирургично. Относно 7–годишната прогноза се е оказало, че тя е по-добра при младите пациенти от двата пола, сравнено с по-възрастните. Младите мъже са имали 84% преживяемост след 7 години в сравнение със 75% такава при по-възрастни мъже (p = 0,0094), младите жени са били с 90% преживяемост, а по-възрастните със 77% (p = 0.0004). Сърдечно-съдовата преживяемост за 7 години е по-висока при млади мъже, сравнено с възрастни такива (85% срещу. 78%, p = 0.0334) и при млади жени, спрямо възрастни (93% срещу. 81%, p = 0.0003). Относно групата пациенти с 0-

клонова КБ (нормални коронарни артерии или необструктивна КБ), Zimmerman и съавт. (1995) докладват отлична 7 годишна преживяемост от 91%, независимо от възрастта, сигнификантно по-висока от тази при обструктивна КБ (75%; p < 0.0001). Тази разлика в преживяемостта е видна и при поданализ спрямо пол и възраст-преживяемост при млади мъже-95% при 0-клонова КБ срещу 81% при обструктивна КБ (p = 0.0276); възрастни мъже-89% срещу 75%, съответно (p < 0.0001); млади жени-100% срещу 85% (p = 0.0014); възрастни жени-93% срещу 73% (p < 0.0001). Не е наблюдавана съществена разлика в нивата на преживяемост сред пациенти с нормални артерии (94%), минимално (95%) или умерено (93%) коронарно засягане. Относно реинфаркта за 7-годишен период, Zimmerman и съавт. (1995) не посочват сигнификантна разлика между двете възрастови групи, при мъжете 18% срещу 20%, а при жените 15% срещу 21% (p = 0.0469), като вторите са с гранична сигнификантност, която след мултивариантен анализ, корегиран спрямо изходните променливи се е оказала незначима. Всички пациенти с 0-клонова КБ са имали по-нисък процент на реинфаркт в сравнение с пациенти с обструктивна КБ (9% спрямо 21%, p <0,0001). Авторите подкрепят хипотезата, че по-добрата преживяемост на младите пациенти, вероятно е свързана с по-слабо атеросклеротично коронарно засягане и се основават на високия процент ангиографски нормални коронарни артерии и ЕКБ в своето проучване, като тези пациенти са били с подобрена преживяемост, дори след корекция спрямо променливи като коронарна анатомия, ФИЛК и лечение. Проучването е инициирано преди въвеждане на тромболитичната терапия като метод на лечение (Zimmerman и съавт., 1995).

Влиянието на възрастта върху лечението и прогнозата при ОКС е детайлно проучена в проучване базирано на Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), в който регистър са включени 24165 пациента с ОКС от 14 държави и са стратифицирани в 6 възрастови групи (Avezum и съавт., 2005). Най-младата е била <45 години. Най-младите пациенти са били приемани по-често в болници с ангиографски лаборатории с възможност за PCI, съответно делът на ангиографиите

и PCI са намалявали с напредване на възрастта (64.4% и 41.7% във възрастта под 45 години срещу 20.1% и 13.9% във групата над 85 години съответно (p< 0,0001). Avezum и съавт. (2005) отчитат, че всички вътреболнични събития са били по-чести сред пациенти в напреднала възраст, и рискът от тях е нараствал с напредването на възрастта. Застойната СН се е срещала при 6,1% от пациентите <45г. и при 29,5% от пациентите ≥85г. (p <0,0001), като се наблюдава прогресивно нарастване в дефинираните възрастови декади; инсулт се наблюдавал при 0,6% от пациентите <45г. и 1,6% ≥ 85г. (p <0,0001); кардиогенният шок е бил близо 6 пъти по-чест при най-възрастните в сравнение с най-младата група (9,8% срещу 1,6%, съответно- p <0,0001). Вътреболничната смъртност е нараствала с възрастта. В 3-те най-млади възрастови групи смъртността е била 1.3%–3.1%, сравнено с 18.4% от пациентите над 85 години (P <0.0001). Ако се приеме, като непрекъсната променлива, всяко нарастване на възрастта с 10г. резултира в 75% увеличение на болничната смъртност [1.75 (1.65–1.86)].

В ретроспективно кохортно Young MI registry study са изнесени резултати относно половите различия в прогнозата при пациенти под 50г. с ОМИ. Първичните крайни цели са включвали смърт по всяка причина и сърдечно-съдова смърт при изписани пациенти, а вторичните крайни цели -не-СС смърт и вътреболнична смъртност. Средното време за проследяване е било 11,2г., позволяващо определяне на дългосрочната разлика в прогнозата между младите пациенти с ОМИ (DeFilippis и съавт., 2020). В съответствие с предходни наблюдения патньорите от YOUNG-MI Registry study откриват, че при младите жени с ОМИ по-рядко е била проведена СКАГ (93.5% спрямо 96.7%, P = 0.003); също по-рядко е била проведена реваскуларизационна процедура (82,1% срещу 92,6%, P < 0,001) – PCI (65,8% срещу 76,9%, P <0,001) или CABG (7,9% срещу 8,6%, P= 0,68); по-рядко са лекувани с базирани на препоръките медикаменти.

Относно вътреболничната смъртност, тя е била леко преобладаваща при мъжете (2,2%), отколкото при жените (1,2%), като тази разлика не е имала статистическа значимост (p =0,20) (DeFilippis и съавт., 2020). При анализ на този

резултат Tweet и съавт. (2020) посочват, че той е в противовес с предходни литературни данни, демонстриращи двукратно по-висока честота на вътреболничната смъртност при млади жени и предполага, че това се дължи на разлика в размерите на извадките и наличните коморбидности.

За средния период на проследяване от 11.2 години (интерквартилен диапазон: 7.3–14.2 години), DeFilippis и съавт. (2020) представят смъртен изход при 12% от пациентите, съответно от 14% при жените и 11% при мъжете (P= 0.088). При оценка на причината за смъртта са установени 129 случая от СС причини, 98 от не-СС причини и 27 са неопределени. Не-СС смърт е била по-честа при жените, в сравнение с мъжете (8.4% vs. 5.4%, P = 0.020). Дългосрочната СС смъртност е била без разлика между половете (коригирано HR = 1.14, P = 0.61), докато коригираната смърт по всяка причина (спрямо демографски, лабораторни и клинични данни) е била 1,63 пъти по-висока при жените в сравнение с мъжете (коригирано HR = 1.63, P = 0.01). Според DeFilippis и съавт. (2020), повечето предходни проучвания показват значително по-лоша прогноза при младите жени в сравнение с мъжете (Champney и съавт., 2009; Izadnegahdar и съавт., 2014; Liu и съавт. 2020); в противовес други проучвания не откриват такива значителни разлики след корекция за възрастта, съпътстващи заболявания и лечението (Pelletier и съавт., 2016).

DeFilippis и съавт. (2020) считат, че дори след корекция спрямо разликите в РФ и лечението в Young MIregistry study младите жени са имали по-висока честота на смърт по всяка причина и определят съответния контингент, като високорисков и посочват нужда от бъдещи проучвания за установяване на възможните причини.

В Euroheart acute coronary syndrome survey се представя зависимостта на вътреболничната прогноза от възрастта. Rosengren и съавт. (2006) определят възрастта, като най-съществената детерминантна за смъртност от ОМИ. Делът на пациенти с проведена ангиография е намлявал с възрастта и съответно проведената реваскуларизация също.

Вътреболничните усложнения като лека до умерена СН, белодробен оток, кардиогенен шок, асистолия, предсърдно мъждене са нараствали прогресивно, сигнификантно с възрастта (P <0.0001). При пациентите под 55г. съответната честота на тези усложения е била, лека до умерена СН при 10,2% от мъжете и 11,3% от жените; белодробен оток- 2,3% от мъжете и 4,2% от жените; кардиогенен шок- 3,0% от мъжете и 4,7% от жените; асистолия -1,3% от мъжете и 1,7% от жените; предсърдно мъждене- 2,7% и при двата пола. Рекурентната исхемия и реинфарктът леко, несигнификантно са нараствали с възрастта при мъжете, но не и при жените. Дори реинфарктът при младите жени е бил с по-висока честота от този при възраст ≥85г., без да е имало статистическа значимост. Като цяло вътреболничната смъртност се е увеличила от 1% сред пациентите под 55 години до 17% при пациенти над 85 години. Няма е значима взаимовръзка между възрастта и вида на ОКС и вътреболничната смъртност (P> 0,2). Rosengren и съавт. (2006) заключават, че младите пациенти имат относително добра вътреболнична прогноза и определят възрастта като мощен предиктор за влошена прогноза, независимо от типа ОКС.

Fournier и съавт. (2004) представят данните от проучване за дългосрочна прогноза и предиктори на риска при пациенти с ОМИ ≤40 годишна възраст, CABG или PCI са били проведени при 15% от пациентите. Кумулативната честота на преживяемост (Kaplan-Meier анализ) за 1, 5, 10, и 15 години е била съответно 99%, 95%, 86%, и 75% .Честотата на преживяемост без нежелани събития (смърт, ОМИ, коронарни интервенции, висок клас ангина пекторис, малигнени аритмии и конгестивна СН) за същите периоди е била съответно 88%, 76%, 60% и 43%. Най-силните независими предиктори за дългосрочна смъртност е ФИЛК<45% (OR 4,4, 95% доверителен интервал 1,6 до 12,4, p <0,001) и периферно артериално заболяване (OR 45.9, 95% доверителен интервал 3.79 до 555, p<0,0001). Честотата на MACE за проследявания период е била както следва: реинфаркт при 15% от случаите; CABG при 20%; PCI при 13%; ангина пекторис при 15%; малигнена аритмияпри 15% и конгестивна СН при 10% от случаите.

Morillas и съавт. (2002) в проучване основано на PRIMVAC регистъра, определят младата популация пациенти (<45г.) като такава с по-добра краткосрочна прогноза и по-ниска смъртност, сравнено с по-възрастните пациенти. Авторите наблягат на факта, че това е първото по рода си проучване в Средиземноморския район, където популацията се смята за по-нискорискова за ИБС. Коронарна ангиография е била проведена при 10,9% от пациентите в група А (<45 г.), сигнификантно по–често от в група В (≥ 45г.) (6,4%)–р- 0,0005; също така статистически значима е била разликата в проведените PCI процедури - 8.8% от пациентите в група А срещу 4,1% от тези в група В (р-0,00001). Тромболиза е била проведена при 59,9% от пациентите в група А и при 45.9% от пациентите в група В (P<0.00001). Morillas и съавт. (2002) представят резултати за краткосрочната прогноза и усложнения по време на престоя в интензивно кардиологично отделение. Малък дял от пациентите от група А са се усложнили с малигнена камерна аритмия, група В тя е била сигнификантно по-рядка , което авторите си обясняват с по-ранното представяне от началото на симптоматиката на по-младите пациенти. AV блок 3 степен се е срещал по-често в по-възрастната популация пациенти. Механични усложнения, като руптура на свободна стена на ЛК е наблюдавана при 0,1% от група А и 1,5% от група В (Р- 0,002); междукамерна комуникация е установена при 0,1% от пациентите в група А и 0,7% от тези в група В (NS). Несигнификантна е била разликата между групите и по-отношение на папиларно мускулната руптура и дисфункция. Мнозинството от пациентите в група А са били класифицирани като такива с Килип клас 1 (85.5%), докато само 4.2% от тях са с Килип 4. В група В, 61.1% от пациентите са били с Килип клас 1 и 11.5% с Килип 4 (P<.00001). Постинфарктната ангина е била със сходна честота и при двете групи, съответно 5,9 и 6,8% (NS); реинфарктът обаче е бил сигнификантно по-чест в група В - 0,3% срещу 3,2% (р-0,00001). Общата смъртност при пациентите от група А е била 3,4% (24 пациента), докато в група В е достинала 14% (1322 пациента). В групата на по-младите пациенти, смъртността е била значително по-висока сред жените (14,3%), отколкото мъжете (2,3%). Тези различия са

наблюдавани и в група В, където смъртността е била 11,4% за мъжете и 22% за жените (P<0.0001). По отношение на средната продължителност на престоя в интензивно кардиологично отделение, той е бил значително по-висок в група В в сравнение с по-младата група пациенти (4,05 дни срещу 3,62 дни; P <0.005).

Jing и съавт. (2016) сравняват дългосрочната прогноза на пациенти с МИ ≤40г. с тези >40г. и същевременно наблягат на липсата на данни, относно сравнението на прогнозата на младите пациенти с инфаркт с контрола от младата популация. Сравнението с възрастово-свързана популация млади индивиди според авторите би могло да разкрие резидуален риск от смърт при млади пациенти с ОМИ, който би могъл да бъде маскиран при сравнение само на млади и възрастни пациенти с ОМИ. За целта са изследвани 15151 пациента с ОМИ за периода 2000-2005г., от които 601 са били ≤40 годишни. Jing и съавт. (2016) също изтъкват, че предходните данни в литературата относно дългосрочната прогноза на младите пациенти са били изнесени преди широкото навлизане на реперфузионната терапия, като лечебна стратегия при третирането на тези пациенти. Относно терапията групата ≤40 г. е било по-вероятно да получи реперфузионна терапия с фибринолитици или PCI, докато по-възрастните пациенти са били по-често подложени на CABG. Primary PCI е била проведена при 39,5% от младите и при 23,0% от възрастните (P <0.001); elective PCI-съответно при 15,9% срещу 10,1%(P <0.001); rescue PCI-съответно при 16,9% спрямо 9,5% (P <0.001); CABG при 1,2% спрямо 2,5% (P =0.044); и фибринолиза при 28,5% спрямо 19,6%(P <0.001).

Относителната преживяемост (RSR-relative survival ratio) е изчислявана, като съотношението на наблюдаваната преживяемост на пациенти с МИ, разделена на очакваната преживяемост, изчислена от основна популация (n=3771700), съответстваща на възраст, пол и година на проследяване. RSR<1,0 или >1,0 показва съответно по-лоша или по-добра прогноза спрямо основната популация. Авторите изнасят резултати за прогноза за период на проследяване от 12 години (средно 7,31г.). 12-годишната обща и сърдечно-съдова смъртност при млади спрямо по-възрастни пациенти е била 12,8% спрямо 50,7% (P<0,001) и 9,2% спрямо 34,5%

(P<0,001) съответно. Коригираният коефициент на риск – HR (95% CI) за обща и сърдечно-съдова смъртност при сравняване на млади с по-възрастни пациенти е бил съответно 0,20 (0,16-0,27) и 0,27 (0,20-0,36). Относителната преживяемост (95%CI) на млади и по-възрастни пациенти е била съответно 0,969 (0,950 – 0,980) и 0,804 (0,797 – 0,811) на 1 година, 0,942 (0,918 – 0,960) и 0,716 (0,707 – 0,726) на 5 година и 0,908 (0,878 – 0,938) и 0,638 (0,620 – 0,654) на 9 година. Постепенното намаление на RSR с годините в двете възрастови групи е показало резидуален риск от смърт дълго след индексното събитие. Авторите смятат, че относително лошата прогноза на младите пациенти, сравнено с общата популация би могло до някъде да се обясни с наличието на немодифицируеми РФ и лошия контрол на модифицируемите РФ и наблягат на нуждата от вторична профилактика.

Jing и съавт. (2016) в заключение от получените резултати смятат, че независимо от петкратно по-благоприятната дългосрочна прогноза на младите пациенти с ОМИ, спрямо възрастните, първите остават със значително по-висок риск от дългосрочна смъртност, спрямо възрастово съответстваща фонова популация. При анализ на получените резултати и сравнявайки с данни от предходни проучвания, изследващи преживяемостта при тези пациенти за сходен период от време, авторите обясняват по-добрата преживяемост в тяхната кохорта от млади пациенти с промяна тенденциите в лечението, спрямо съвременните препоръки за тази нозологична единица.

McManus и съавт. (2011) на базата на голямо популационно-базирано проучване, проведено сред 1703 относително млади пациенти (от 25 до 54 години), хоспитализирани с първи МИ в 16 болници в Масачузетс за период от 15г. имат за цел да определят тенденциите в краткосрочната прогноза за период от три декади (1975-2005г.). Наблюдавало се е подчертано и стабилно нарастване на използването на ефективни медицински терапии и процедури за реваскуларизация през годините на изследването (p<0,001 за всички сравнения). Относно вътреболничните събития резултатите са били следните: честотата на СН е намаляла сигнификантно от 1975г. до 2005г. (p за тенденция 0,001), не се е наблюдавало намаление в честотата на ПМ,

кардиогенен шок и инсулт през годините под проучването, а честотата на тези усложнения по време на хоспитализация за ОМИ е била сравнително ниска (съответно 5,2%, 3,1% ,и 0,5% като цяло за периода). Болничната и 30-дневната смъртност са намалели с приблизително 50% (p= 0,04) през изследваните години, съответно на нарастващата употреба на ефективни сърдечни терапии. Така вътреболничната смъртност за периода 1975-1978г. е била 5,4% и е достигнала през 2005г. до 2,9%, а 30-дневната смъртност за 1975-1978г. е била 6,6% и е достигнала 2,9% през 2005г. Дори след използване на многовариантно-корегиран регресионен анализ се е наблюдавало маркантно намаление на честотата на тези два показателя.

McManus и съавт. (2011) смятат, че намаляването на честотата на СН след ОМИ е в контекста на засиленото използване на стратегии за ранна коронарна реваскуларизацияи подобрено поведение на търсене на медицинска помощ и предполагат, че ранното въвеждане на ефективна вътреболнична терапия и базова употреба на сърдечна терапия според препоръките би могло да е допринесло за по-ниските нива на СН, наблюдавани в изследваната популация пациенти.

Juan-Salvadores и съавт. (2022) сравняват дългосрочната прогноза при пациенти ≤40 г., при които е била проведена СКАГ по повод подозирана КАБ, като пациентите са били разделени в две групи - пациенти със сигнификантна коронарна стеноза (група 1) и контрола - без сигнификантна коронарна стеноза (група 2). Основната част от пациентите са били с ОКС, като индикация за провеждане на СКАГ (80,9%). За група 1, средният период на проследяване е бил 4,98 ± 2,1г. (минимум 1 г., максимум 9 г.), а за контролната група –5,34 ± 2,3г. (минимум 1г. ,максимум 9г.). Сигнификантно повече MACE (смърт, ОМИ, инсулт и нова реваскуларизация) са се наблюдавали в първата група - 19,3% срещу 7,9%- P- 0,002, като разликата е била основно за сметка на нова коронарна реваскуларизация - 14% спрямо 4% (P- 0,001). При анализ на връзката между MACE и СС РФ се е оказало, че дислипидемията (HR 2.26, 95% CI 1.22–4.20) и хипертриглицеридемията (HR 1.20, 95% CI 1.03–1.41) са повишили риска от събития при дългосрочно проследяване. Моделът е разкрил, че рискът от рецидив на MACE се утроява

годишно в групата на случаите (HR 3,15, 95% CI 1,71–5,81; p <0,001) в сравнение с контролната група. Пациентите с MINOCA са имали четири пъти по-голям риск от рецидив на MACE в сравнение с участниците в контролната група (HR 4,13, 95% CI 1,22- 13,89).

Canto и съавт. (2012) в голямо обсервационно проучване, базиращо се на данни от The National Registry of Myocardial Infarction, определят връзката между пола и симтоматиката при представяне от една страна и между пола, симптоматиката и вътреболничната смъртност от друга, преди и след отчитане на възрастта на пациенти, хоспитализирани с МИ. Пациентите с МИ без гръдна болка/дискомфорт по-рядко са били подложени на реперфузионна терапия, като фибринолиза или първична PCI и по-рядко им е била прилагана реперфузия в нужния времеви интервал, сравнено с пациентите с гръдна болка/дискомфорт. (P <0.001). Вътреболничната смъртност е била 14,6% за жените и 10,3% за мъжете. По-младите жени, презентиращи се без гръдна болка са имали по-висока болнична смъртност от по-млади мъже без гръдна болка и тези полови различия са намалявали и дори тенденциите са се обръщали с напредване на възрастта, с коригиран OR за възраст под 45 години, 1,18 (95% CI, 1,00-1,39); от 45 до 54 години,1,13 (95% CI, 1,02-1,26); 55 до 64 години, 1,02 (95% CI, 0,96-1,09); от 65 до 74 години, 0,91 (95% CI, 0,88-0,95); и ≥75 г. , 0,81 (95% CI, 0,79-0,83). Тези резултати особено ясно се изобразяват при напълно корегиран модел, в който референтната група са мъже без гръдна болка. Младите жени, презентиращи се гръдна болка/дискомфорт са имали по-висок коефициент на смъртност, сравнено с младите мъже с гръдна болка/дискомфорт, но разликите в смъртността между половете е намалявала с възрастта и не е била вече сигнификантна в най-възрастните проследени групи. Имало е статистическа значимост в тристранната взаимовръзка (пол, възраст и гръдна болка) със смъртността (P<0.001). Canto и съавт. (2012) считат, че на базата на тези данни би могло да се предположи, че липсата на гръдна болка би могло да бъде един от най-важните предиктори за смъртност при млади жени с МИ, сравнено с другите възрастови групи. В

настоящото проучване коморбидността, клиничните характеристики и, в умерена степен, разликите в лечението са били причина за повишената смъртност при пациентите с МИ без болка/дискомфорт в гърдите, което е било особено маркантно при жени <55 г.

Shiraishi и съавт. (2005 и 2006) посочват различни резултати в две проучвания, сравняващи прогнозата между млади и възрастни пациенти с МИ в японска популация. С оглед избягване влиянието на напредналата възраст върху резултатите, като високорискова сама по себе си, те определят възрастовите граници в група 1 - < 40 г. и група 2 - 60- 70 годишни.

В по-ранното проучване от 1651 пациента, включени в AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study, клиничните характеристики, рисковия профил, анггиографската находка, резултатите от PCI и вътреболничната прогноза е проследена при 27 млади и 338 по-възрастни пациенти в съответните опоменати възрастови групи. След провеждане на СКАГ, последваща PCI е била проведена при 24 пациента от първата група (89%) и при 289 от втората (86%) - NS. Степента на кръвоток по TIMI класификацията преди и след първична PCI не се е различавала сигнификантно между групите, както и постигането на успешна реперфузия.

Не се е регистрирала сигнификантна разлика във вътреболничната смъртност между двете групи. Преживяемостта е била 100% за младите и 93% за по-възрастните, като това е било несигнификантно. В 79% от смъртните случаи във втората група причината е била сърдечно-съдова. Продължителността на болничния престой и пиковите стойности на креатининфосфокиназата не са се различавали в групите (NS за всички).

Като лимитация Shiraishi и съавт. (2005) очитат относително малкия брой включени в проучването пациенти, но го определят като първото, показващо, че непосредствените резултати от първичната PCI и вътреболничния изход при млади болни с ОМИ са сравними с тези при по-възрастни пациенти в Япония. Една година по-късно, Shiraishi и съавт. (2006) изнасят резултати за средносрочната прогноза при млади японци с ОМИ, като ретроспективно сравняват 21 пациента

под 40г. и 190 пациента между 60 и 70г. Средният период на проследяване е бил 2,42 години за първата група и 2,37 години за втората. Относно средносрочната прогноза авторите изнасят резултати, сочещи че тя е сходна в двете групи. Преживяемостта в първата група е била 95% за 3.75 години, а при втората 92% (p=0.72). Преживяемост без събития за 3.75 години са имали 57% от младите, сравнено с 41% от по-възрастните (p=0.49). Не се наблюдавала сигнификантна разлика в честотата на нито едно от големите събития-MACE между групите за целия период на проследяване. Младите пациенти с MACE, в сравнение с тези без, обаче са имали сигнификантно по-често МКБ (p <0,05), а при по-възрастните пациенти, тези с MACE са били по-често с МКБ (p<0.01), предходен МИ (p<0.01) и сигнификантно по-дълъг болничен престой (p <0,05) в сравнение с пациентите без MACE. ФИЛК не е била предиктор за MACE при нито една от групите (NS). Според Shiraishi и съавт. (2006), резултатите показват, че средносрочната ефективност на първична PCI е сравнима при двете възрастови групи пациенти с ОМИ в Япония. В настоящия доклад те са демонстрирали за първи път, че средносрочната прогноза при млади пациенти с ОМИ е сравнима с тази при пациенти между 60 и 70г. в Япония и все пак кривите на преживяемост и преживяемост без събития са показали известно, несигнификантно разминаване около 2-та година. Авторите предполагат, че периодът на проследяване вероятно е прекалено кратък за да се изявят сигнификантни разлики. При сравнение с резултатите от подобни проучвания в западния свят авторите регистрират, че преживяемостта без събития в цитираното проучване е била по-ниска (Shiraishi и съавт.,2006).

Arora и съавт. (2019) в ARIC Community Surveillance Study се проследяват 20-годишната тенденция (1995-2014г.) и половите различия в характеристиките на млади пациенти с ОМИ (35-54г.). В корегиран анализ младите жени са били с по-малка вероятност да получат оптимална медикаментоза терапия, СКАГ и PCI. Въпреки това 1-годишната смъртност по всякаква причина е била сравнима между двата пола (HR=1.10; 95% CI: 0.83 – 1.45). Относно вътреболничната смъртност по

всяка причина при жените и мъжете тя е била съответно 1% срещу 2%; за 28 ден 4% и при двата пола, а за 1 година 9% срещу 7%. ССС е била също със сходна честота при двата пола - 1% вътреболнична и 2% до 28 ден, но сигнификантно по-висока при жени при едногодишно проследяване (5% срещу 3%; P-0,08). След корегиран анализ за раса, географско местоположение на болницата и година на приемане, рискът от 1-годишна смъртност по всякаква причина е бил сравнимпри женитеи мъжете (HR = 1,10; 95% CI: 0,83 – 1,45).

Chua и съавт. (2010) сравняват характеристики на пациенти под и над 45г. със STEMI, позовавайки се на 15-годишен (1992-2006г.) опит на клиничен център в Тайван, като в проучването са включени 849 пациента, от които 11,6% са били ≤45 г. Важно е да се отбележи, че мнозинството от пациентите и в двете групи са били третирани с primary PCI - 96% от младите и 94,4% от по-възрастните (P-0,36) Вътреболничната заболеваемост и смъртност при младата група са били сигнификантно по-ниски в сравнение с тези при по-възрастните (27,3% спрямо 35,6%, P = 0, 05) за заболеваемост и (3,0% спрямо 12,3%, P = 0,002) за смъртност. По време на средните периоди на проследяване, които са били 53,4 ± 44,2 месеца за младите и 45,5 ± 43,4 месеца за по-възрастните (P = 0.09) не се е наблюдавала сигнификантна разлика в честотата на повторна PCI (45,5% спрямо 41,5%, P = 0,23) и реинфаркт (6,1% спрямо 3,2%, P = 0,32) между двете групи. Въпреки това смъртността за проследения период е била сигнификантно по-ниска при младата група (3,0% спрямо 19,6%, P < 0,001). Мултивариантният анализ е показал, че Килип клас 3 и 4 по време на хоспитализацията би могъл да предскаже повишена вътреболнична заболеваемост (OR: 31,15, 95% CI: 7,22–137,06, P < 0,001) и комбинация от вътреболнична заболеваемост и смъртност (OR: 42,15, 95% CI: 8,13–218,57, P < 0,001) при младите пациенти. От друга страна ХБЗ (OR: 3,37, 95% CI: 1,97–5,76, P < 0,001) и Килип клас 3 или 4 (OR: 11,09, 95% CI: 6,08–20,21, P < 0,001) биха могли да предскажат наличие на вътреболнична смъртност при по-възрастните. Освен това полът, статут на непушач, ХБН и Килип клас 3 или 4 биха могли да прогнозират вътреболнична заболеваемост самостоятелно или в

комбинация с вътреболнична смъртност при по-възрастни пациенти (Chua и съавт., 2010).

Chua и съавт. (2010) отбелязват интересна находка, произхождаща от получените резултати, а именно че вътреболничната прогноза при по-възрастните пациенти със статут на непушачи е по-добра от тази при пушачите. Сходни резултати са получени и при предходни проучвания (Barbash и съавт., 1993; Barbashи съавт., 1995). Като възможно обяснение на този факт е повишената тромбогенност при пушачи, поради което вероятно коронарната обструкция при пушачи е по-скоро тромбогенна, отколкото атеросклеротична, за разлика от тази при непушачи. По този начин пушачите със STEMI може би имат по-добри резултати от PCI или антитромботични агенти и може би имат по-малко резидуално атероматозно засягане и по-добра ЛК функция. Това също би могло да обясни защо младите пациенти, при които е установено, че тютюнопушенето е по-често имат по-малко изразена КАБ и по-добър клиничен изход от възрастните. Като цяло тези резултати предполагат, че по-малко обширна КАБ и по-малко съпътстващи заболявания при младите пациенти със STEMI са причина за по-добър клиничен резултат. Въпреки това настоящето и предходни проучвания не са показали видима разлика в честота на повторна PCI и реинфаркт сред 2-те групи (Chua и съавт., 2010).

В голямо проспективно проучване са били включени 28778 пациента с ОКС от 76 болници в Швейцария и са сравнени 2 възрастови групи: ≤35 г. и >35 г. Сравнена е вътреболничната смъртност и MACE (ре-инфаркт, инсулт и/или вътреболнична смърт) (Schoenenberger и съавт., 2011). Сред пациентите със STEMI, primary PCI (до 24ч. от началото на симптомите) е била проведена при 53,6% от младите и при 48,6% от по-възрастните (P- 0,270) ,а сред пациентите с NSTEMI/НАП при първата и втората група лечението е било съответно: ранна PCI (до 24ч. от хоспитализацията) при 59,6% спрямо 34,5% (P< 0,001); всякаква PCI при 79,2% спрямо 61,5% (P-0,013). Обобщено смъртността в младата възрастова група по време на индексната хоспитализация е била 1,5%, сигнификантно по-ниска (P=

0,001), сравнено с тази при по-възрастната група. MACE са настъпили само при 2,1% от младите, а четирикратно повече при възрастните при 9% от случаите (P= 0,001).

През 2021 г. Yagel и съавт. публикуват резултати от ретроспективно кохортно проучване относно дългосрочната прогноза на млади пациенти с ОКС, третирани с PCI. Авторите наблягат на факта, че до този момент предходните проучвания са се фокусирали на РФ, клиничната презентация и вътреболничната прогноза и лимитирани са били данните относно дългосрочната прогноза при тази специфична популация пациенти и повечето са изнесени преди широкото застъпване на инвазивната стратегия при лечението на ОКС. Включени са били 165 последователни пациента с първи ОКС, лекувани интервенционално в специализиран медицински център в Израел на възраст за мъжете ≤40 г. и за жените ≤50 г. MACCE са включвали, хоспитализация поради МИ, мозъчносъдов инцидент, PCI, CABG и обостряне на конгестивна СН. Средният период на проследяване е бил 9.1±4.6 години. През периода на проследяване 15 пациента (9,1%) са починали, 98 (59,4%) пациента са имали поне едно MACCE, а 107 (64,9%) са имали поне едно MACCE и/или са починали. В мултивариантен регресионен анализ най-силните предиктори за MACCE и/или смъртност са били: PCI без инсерция на стент (HR1.77; 95% CI 1.09–2.9), P - 0,02; засягане на LAD (HR 1.59; 95% CI 1.04–2.44), P - 0,03 и АХ (HR 1.6; 95% CI 1.0–2.6), P - 0,05. Анализ на рекурентните събития е проведен при 145 пациента с пълно проследяване. При 22 пациента (13.3%) е имало три или повече събития през време на проследяването, а средния брой събития е бил 1.4 ±1.48 на пациент, а средната честота на събитията на пациент на година е била 0.3±0.8. В линеарен мултивариантен регресионен модел най-силния предиктор за рекурентно събитие е бил АХ (P - 0,004).

При дискусия на резултатите, авторите наблягат на извънредно високия дял на рекурентни нежелани събития в годините след индексното събитие. По време на проследяването реално близо 65% са имали поне едно СС събитие или смърт, което е било двойно по-високо от резултатите в предходни публикации. Тази разлика

Yagel и съавт. (2021) обясняват с по-дългия период на проследяване и по-стриктното засичане на събитията, от друга страна не изключват възможността проследената от тях популация да е имала по-нисък комплайънс към оптималната медикаментозна терапия и модификация на РФ. Авторите подчертават, че противно на очакванията, засягащи дългосрочната прогноза след PCI стратегия за по-благоприятни резултати, те не са били потвърдени в проведното проучване. Те си обясняват този резултат с факта, че инвазивния подход повлиява най-вече краткосрочната прогноза, до 1 година, след което фактори като модификация начина на живот и комплайънс имат по-важна роля в дългосрочната прогноза. Трети извод е бил, че при индексното събитие само около 20% от младите пациенти са имали АХ, но при тези преживели MACCE или починали през периода на проследяване процентът е бил доста по-висок. Оказало се е, че младите пациенти с АХ са имали много по-кратко време до преживяване на последващо събитие и тя е била най-силния предиктивен фактор за такова (Yagel и съавт., 2021). Причина вероятно е по-слабото придържане на младите към предписаната терапия и според авторите ранното фокусиране върху лечението на АХ би могло да намали повторни събития при тези пациенти.

Rathod и съавт. (2016) представят данни от обсервационно кохортно проучване, включващо 3618 пациента със STEMI, третирани с primary PCI в периода 2004-2012г. в Лондон, като са сравнени две групи - ≤45 г. и >45 г. Първичната крайна цел е била пет-годишната смъртност по всяка причина. Вторичната крайна цел е включвала вътреболничната и едногодишната смъртност по всяка причина и честотата на MACE, дефинирани като смърт по всяка причина, рекурентен МИ, инсулт и реваскуларизация на таргетна лезия (TVR) по време на престоя, за една и за пет години. Средният период на проследяване е бил 3.0 години. Вътреболнични и 30-дневни резултати на това проучване представят: усложнения от кървене са били сигнификантно по-малко при пациенти ≤45г. в сравнение с тези над 45г. (1.1% срещу 3.1%, p=0.030); честотата на вътреболничните MACE е била ниска и при двете възрастови групи и не се е

различавала сигнификантно (1,1% срещу 4,5%; p- 0,06); вътреболничната смъртност е била сигнификантно по-ниска при младите пациенти (0,5% срещу 3,4%; p-0,008); честотата на 30-дневните MACE е била сигнификантно по-ниска в младата възрастова група (2.7% срещу 6.9%; p=0.008), като това е било за сметка основно на по-ниска честота на смъртността (1.6% срещу 4.6%; p=0.004).Като средносрочна прогноза Rathod и съавт. (2016) отчитат: сигнификантно по-ниска смъртност при младите пациенти, сравнено с тези над 45г. през проследения период (2,7% срещу 12,5%; p < 0,0001); честотата на MACE е сигнификантно по-ниска в младата група за този период (12.8% срещу 22.9%; p<0.0001); не е имало сигнификантна разлика в честотата на МИ (2.3% срещу 4.5%; p=0.283) и TVR (5.2% срещу 6.2%; p=0.377) между групите за проследения период. При разделяне на кохортата на квартили е проведен поданализ относно смъртността за проследявания период. При пациенти ≤45 г. тя е била 2,7%; за 46-60 г.- 3,7%; за 61-75 г. - 13,1%, а за тези ≥ 75г. - 24,7% (p-0,0001). Честотата на смъртността през проследявания период е била сходна при пациенти на възраст ≤45г. и 46–60г., сигнификантно по-висока при пациенти над 60г., сравнена с тази при най-младите и най-висока при пациентите ≥75 г. Разликата в нивата на смъртност между пациенти на възраст ≥75 години и най-младите пациенти е очевидна по време на индексната хоспитализация и кривите на преживяемост са продължили да се раздалечават по време на проследяването. Интересното е било, че резултатите относно смъртността са били сходни за пациенти на възраст <45 и тези на възраст 46–60 години, без да е имало сигнификантна разлика между тези две групи през периода на проследяване. Смъртността при тези две групи при комбинирането им в група <60г. е била сигнификантно по-ниска от тази при пациентите >60г. (3.5% (95% CI 2.7– 6.4) спрямо 17.7 (95% CI 6.6–7.9).

След мултивариантен анализ Rathod и съавт. (2016) определят независимите предиктори за по-добра преживяемост и това са били: възраст под 45 г. (HR 0,12; 95% CI 0.04–0.38); запазена систолна функция на ЛК; успешна PCI и нормална бъбречна функция. От друга страна ЗД, кардиогенния шок и феморалния

артериален достъп са били свързани с по-висока смъртност за периода на проследяване.

Anderson и съавт. (2008), базирайки се на данните от популационно базирани проучвания на СЗО (Световна здравна организация), а именно MONICA study, INTERHEART, и Euroheart ACS epidemiologic study и рандомизирани контролирани проучвания, показали че някои РФ и бейзлайн характеристики, като фамилна обремененост, обезитас, дислипидемия и тютюнопушене са по-потенциални предиктори за прогнозата при млади пациенти, отколкото при възрастни и използвайки данните от VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial . Средният период на проследяване е бил 24,7 месеца. Делът на смъртност по всяка причина, комбинирани СС събития, МИ, инсулт, СН, внезапна смърт или сърдечен арест е бил сигнификантно по-нисък при младите, отколкото при възрастните пациенти (P < 0,001). Наблюдавала се е сигнификантна взаимовръзка между възрастта и тютюнопушенето и възрастта и АХ по отношение на прогнозата, като при млади пациенти, рискът дължащ се на тези РФ е бил по-голям от този при възрастни. От тези РФ само тютюнопушенето е било по-често при младите пациенти. След коригиране за важни ковариати, тютюнопушенето е било свързано с по-голям риск от събития след МИ при младите, отколкото при по-възрастните пациенти и рискът, дължащ се на тютюнопушенето е намалявал с напредване на възрастта <45 годишни, HR 1,6 [95% CI; 1,1-2,5]; ≥45годишни , HR 0,9 [95% CI 0,9-1,1]; P = 0,014. Не се е наблюдавала взаимовръзка между възрастта, женския пол, ЗД, дислипидемията и обезитаса по отношения на последваши събития (Anderson и съавт., 2008).

Risgaard и съавт. (2013) определят релативния и абсолютен риск от ВСС при пациенти <36г. след преживян МИ. Били са идентифицирани всички ВСС при датчани на възраст 18-35г. за периода 2000г.-2006г. и е съпоставена честотата и при пациенти с преживян МИ и съответстващата по възраст популация без МИ. За проследявания период са настъпили 7434 смъртни случая, от които 387 (5,2%) са били ВСС. Предшестващ МИ са имали 1234 пациента. Предшестващия МИ

сигнификантно е повишил честотата на ВСС от 4,1 на 305,0 за 100 000 човекогодини (95% CI: 164.1–567.0). МИ е бил свързан с ВСС и смърт по всяка причина с коефициент на риск (HR) съответно от 55,5 (95% CI: 29.5–104.4), P< 0.0001 за ВСС и HR 8.3 (95% CI: 6.0 – 11.3) P<0.0001, за смърт по всяка причина. Средната възраст на пациентите с настъпила ВСС е била 31г. Най-често срещаният РФ сред тях е бил тютюнопушенето, последван от фамилността. И десетте случая на ВСС са били на пациенти след преживян STEMI, третиран с фибринолиза или PCI. Авторите подчертават, че са докладвали HR от 55.5, абсолютния риск от ВСС въпреки това остава нисък. Позовавайки се на литературата Risgaard и съавт. (2013) опоменават, че въпреки, че в последните 30 години подобрението на първичната и вторична профилактика е довело до спад на смъртността в резултат на ИБС, при ВСС се наблюдава по-ниска регресия (Fox и съавт., 2004; Ford и съавт., 2007) и съответно са необходими нови превантивни стратегии за повлияване на честотата на ВСС, с оглед намаляване на общата такава. При веднъж доказана ИБС, традиционните РФ не са предиктивни за ВСС, с изключение на ЗД, ХБЗ и тютюнопушенето (Vlietstra и съавт., 1986; Deo и съавт., 2008; Deo и съавт., 2011).

По настоящем, най-опоменаваният предиктор за ВСС е СН с редуцирана ФИЛК, но се оказва, че повечето пациенти с ВСС не са имали ФИЛК <35%, което би могло да е проблем особено при младите (Stecker и съавт., 2006).

Risgaard и съавт. (2013) вследствие получените резултати твърдят, че въпреки високия релативен риск от ВСС при млади индивиди след преживян МИ, абсолютния риск е нисък и имплантацията на ICD (implantable cardioverter-defibrillator) при всички млади пациенти след МИ не е опция и са необходими по-прецизни стратификационни критерии.

След обзор на литературата Gulati и съавт. (2020) заключават, че прогнозата на млади пациенти с МИ не е толкова бенигнена, като се позовават на сходната честота на нежелани СС събития при пациенти с или без сигнификантна коронарна обструкция и по-високата смъртност на младите пациенти с МИ, сравнено с контроли, сходни по пол и възраст. Например пациенти със спонтанна коронарна

артериална дисекация, най-често срещана при млади жени имат честота на рецидив на МИ от 10% до 30% за период от 2-3 години, 15% до 30% за 5 годишен период и близо 50% за 10 години (Saw и съавт., 2014; Nakashima и съавт., 2016). Доказаната микроваскуларна дисфункция би могла да е причина за значителни нежелани събития по време на проследяването. Gulati и съавт. (2020) цитират проучване, чиито резултати сочат, че пациенти с изразена ендотелна дисфункция имат по-висока честота на сърдечна смъртност, МИ или реваскуларизация (Suwaidi и съавт., 2000). В друго проучване пациенти, предствящи се с МИ и доказана с тестове микроваскуларна дисфункция са имали сигнификантно по-висока смъртност по всяка причина (32.4% спрямо 4.7%; P=0.002) и сърдечна смъртност (18.9% спрямо 0.0%; P=0.005), сравнено с пациенти с негативен тест. Освен това е докладвана по-висока честота на рехоспитализации по повод ОКС и по-изразени ангинозни симтоми при 1-годишно проследяване на пациенти с микроваскуларна дисфункция (Montone и съавт., 2018).

Shah и съавт. (2016a) в обзор на литературата систематизират информацията, относно прогнозата на млади пациенти с МИ въз основа на съществуващите до момента данни. Авторите посочват, че вътреболничната и краткосрочната прогноза при млади пациенти с МИ като цяло е благоприятна. Вътреболничната и 6-месечната смъртност е описана съответно 0,7% и 3,1%.За сравнение, процентите при по-възрастните пациенти са докладвани да бъдат съответно 8,3% и 12% (Barbash и съавт., 1995). След 5-годишен период обаче се наблюдава тревожно намаление на преживяемостта, като е описана смъртност, надхвърляща 15% на седмата година (Zimmerman и съавт., 1995) и 25- 29% на 15 година (Fournier и съавт., 2004; Awad-Elkarim и съавт., 2009). СН, малигнената КТ, ангина пекторис и ре-инфаркта са свързани с повишена смъртност. ФИЛК ≤ 45% е най-мощният независим РФ (OR 4.4: 95% CI, 1.6-12.4) (Fournier и съавт., 2004).

Не на последно място влошеното качество на живот при пациентите след преживян МИ е свързано както с физическото, така и с пихичното здраве. Депресивните синдроми са често срещани след МИ, като Denollet и съавт. (1995)

докладват честотата им в стойности около 47% при пациенти на средна възраст от 54 години. Shah и съавт. (2016a) считат, че идентифицирането и лечението на депресията след МИ при млади пациенти е от съществено значение. Постмиокардната ангинозна симптоматика също допринася за влошения жизнен стандарт при пациентите и изглежда подобреният контрол на ангината води до по-изразено подобрение на качеството на живот при по- възрастните пациенти, в сравнение с младите (Longmore и съавт., 2011).

9. МИ при бременни

Бременните жени обичайно спадат в разглежданата възрастова група и поради тази причина кратък обзор на литературата, свързан с тази нозологична единица при бременни е необходим.

Pregnancy-associated myocardial infarction (PAMI) се дефинира като МИ по време на бременността или постпарталния период. Последният варира в литературата, обичайно от 6 до 12 седмица след раждането. PAMI е причина за 20% от СС смъртни случаи при бременни (Tweet и съавт., 2020) (Centers for Disease Control and Prevention). PAMI е с честота 2,8 до 8,1 на 100000 раждания, четирикратно повече от честотата на МИ сред небременни жени в репродуктивна възраст (Tweet и съавт., 2020). Забелязва се нарастване честотата на PAMI, което е вероятно свързано от една страна с подобрена диагностика, а от друга с увеличение на възрастта на бременните, съпроводено с наличие на повече подлежащи РФ. Делът на смъртни случаи в съвременните проучвания е 5% и е по-висок от този на небременни жени с МИ в репродуктивна възраст (Gibson и съавт., 2017; Smilowitz и съавт., 2018).

Един от най-често съобщаваните РФ за PAMI е възраст >35 години. Други РФ включват тютюнопушене, АХ, ЗД и дислипидемия, но те са по-рядко срещани при жени с PAMI в сравнение с МИ, несвързан с бременност. Това наблюдение е в съответствие с високата честота на неатеросклеротични причини за PAMI, като

спонтанна дисекация на коронарната артерия (SCAD- Spontaneous Coronary Artery Dissection).

Като причина за PAMI могат да бъдат обструктивни или необструктивни коронарни лезии. Обструктивната коронарна артериална болест с класическа руптура на атеросклеротична плака и тромбообразуване съставлява една трета от случаите на PAMI (Elkayam и съавт., 2014).

Причините за МИ при NOCD включват: руптура на атеросклеротична плака със спонтанна тромболиза, коронарен вазоспазъм, коронарен емболизъм, SCAD и микроваскуларна дисфункция (Tamis-Holland и съавт., 2019). Въпреки че, точната честота на SCAD при бременни не е уточнена преобладава мнението, че тя причинява около една трета от случаите на PAMI (Elkayam и съавт., 2014).

Бременността е физиологично състояние на хиперкоагулация и може да доведе до ин ситу коронарна тромбоза или коронарен емболизъм (Bush и съавт., 2013).

Бързата диагностика и лечение при ОМИ при бременни е от съществено значение поради високата смъртност за майката и плода (Димитрова и Трендафилова, 2023). Препоръките за лечение на ОМИ при бременни не би следвало да се различават от тези при останалите пациенти с някои модификации (Tweet и съавт., 2020), включително прилагане на аспирин, хепарин, клопидогрел, нитрати (Halpern и съавт., 2019). Аспиринът като монотерапия може да се прилага при PAMI поради SCAD, въпреки че това се основава на експертен консенсус и липсват данни, показващи полза спрямо вреда (Hayes и съавт., 2018).

Първична PCI се предпочита пред фибринолитичната терапия, ако може да се извърши своевременно (Roth и Elkayam, 2008).

Диагностична ангиография при PAMI: Йонизиращата радиация от коронарна ангиография (и PCI) се счита за приемлив риск по време на бременност, когато процедура е показана (Jain, 2019; Kuba и съавт., 2019). При NSTEMI се препоръчва стратегия за повлияване на исхемията без рутинна диагностична ангиография при нискорискови пациенти (според Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] и

Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] скорове), като препоръките все пак са базирани на данни за небременни пациенти (Tweet и съавт., 2020).

Коронарната реваскуларизация трябва да бъде провеждана при жени с най-голяма вероятност за полза, която варира значително въз основа на времето на МИ по отношение на очакваното раждане, клиничен статус, коронарна анатомия имеханизмът на инфаркта, тоест поведението би следвало да е индивидуално според съвременните препоръки за лечение на STEMI и NSTEMI. Поради обичайното изискване за >3 месеца DAPT след имплантиране на DES (Drug- eluting stent) изборът на стент може да зависи от очаквания термин на раждане и свързаните с това рискове от кървене. Предвид доказаните ползи от DES пред BMS (Bare Metal Stent) при небременни и липсата на данни за фетална увреда при използването им, DES би следвало да са предпочитана опция. Tweet и съавт. (2020) все пак препоръчват използване на BMS в третия триместър.

Поведението при PAMI би следвало да се ръководи от мултидисциплинарен екип за сърдечни заболявания при бременност, при индивидуализиране на лечението и грижите с насоки от публикувани серии, консенсусни документи и предишни опит (Tweet и съавт., 2020).

Обобщение на данните от литературата

1. ИБС е причина за 49,2% от смъртните случаи в резултат на ССЗ.В последните две декади се отчита негативна тенденция за запазване или дори нарастване на честотата на ССЗ при пациенти между 18 и 50 г., в сравнение с намаляващата такава при лица над 50г.(Andersson и Vasan, 2017). Като вероятни причини, се приемат недоразпознаването и недостатъчните данни за разпространението на СС РФ при младите индивиди, което води до подценяване на СС риск и съответно на мерките за първична профилактика (Dégano и съавт., 2015). Нараства интересът към епидемиологията, РФ и прогнозата на ИБС и в частност на ОМИ при млади пациенти, поради потенциалния риск от смърт и инвалидизация в разцвета на живота, психологическия ефект върху пациента, както и повлияване на

работоспособносттаи последващата социално-икономическата тежест върху държавата и семейството му.

2. В литературата няма универсална дефиниция за „млад“ по отношение на МИ; „млади“ се определят във възрастов диапазон от <30 години до <55 години, като най-честата граница е <40- 45 г.

3. Данните в литературата, относно честотата на МИ при млади индивиди са оскъдни. Най-често докладваната честота на ОМИ при пациенти под 40г. е от 1 до 6% от всички пациенти с тази нозологична единица (Trzeciak и съавт., 2017). Относно съотношението мъже/жени повечето автори са единодушни за абсолютен превес на мъжкия пол при младите пациенти с ОМИ (Gostman и съавт., 2004; Chaudhary и съавт., 2016; Goel и съавт., 2016). Източна Европа е регион с един от най-високите DALYs - сбора от годините, загубени поради преждевременна смърт и годините живот в инвалидност, като обобщена мярка за здраве, в резултат на ИБС и в частност на ОМИ. Въпреки това има твърде оскъдна информация относно специфичния профил на млади пациенти с ОМИ в този регион.

4. РФ играят важна роля в развитието и прогресията на ССЗ. Фактът, че все още огромна част от ССЗ се дължат на модифицируеми РФ, показват належащата нужда от съсредоточаване на държавните и здравните власти върху програми за първична и вторична превенция, както и обучение на населението, подобряване на достъпа до здравна помощ с оглед намаляване на тежестта на тези заболявания.

РФ при пациентите с МИ от всички възрасти са традиционните за ИБС. Проучванията показват, че над 80–90% от младите пациенти с МИ са имали поне 1 сърдечносъдов РФ преди МИ и въпреки това се наблюдават различия в рисковия профил между по-младите и по-възрастните кохорти (Wu и съавт., 2020). От друга страна се наблюдава нарастване на модифицируемите РФ сред пациентите, преживели МИ в млада възраст. Сигнификантно по- чести при младите пациенти са РФ- тютюнопушене, фамилна обремененост и обезитас, в противовес АХ и ЗД заемат релативно нисък дял (Lei и Bin, 2019; Zimmerman и съавт., 1995). Подчертава се ролята на тютюнопушенето, като основен модифицируем РФ сред

младите пациенти с ОМИ, като освен потенциране на атеросклеротичния процес, то би могло да доведе до временна пълна обструкция и/или тромбоза на коронарна артерия в резултат на артериален вазоспазъм (Lei и Bin, 2019).

Въпреки противоречивите данни за ролята на дислипидемията като РФ, специално при млади пациенти Lei и Bin (2019) в метаанализ я определят като голям РФ и особено високите серумни нива на LDL холестерола. Оказва се, че младите пациентите с ОМИ са имат по-високи нива на серумните ТГ (триглицериди), LDL, ОХ (общ холестерол) и по-ниски нива на серумен HDL, в сравнение с по-възрастните пациенти с ОМИ. Освен това тези автори регистрират високо ниво на недиагностицирана дислипидемия и гранични нива на холестерол при младите хора.

5. В сравнение с по-възрастна популация, STEMI е по-чест при млади пациенти от NSTEMI (Schoenenberger и съавт., 2011; Puricel и съавт., 2013; Zasada и съавт., 2021). Предния МИ е по-чест при по-младата популация, сравнено с възрастните пациенти (Malik и съавт., 2016; Colkesen и съавт., 2008; Weinberger и съавт., 1987; Lv и съавт., 2021; Tambyah и съавт., 1996). По литературни данни се наблюдава сигнификантно по-висока честота на ЕКБ при млади пациенти с ОМИ и на ТКБ при по-възрастните пациенти, като най-често IRA при млади пациенти е била LAD (Klein и съавт., 1987; Malik и съавт., 2016; Sinha и съавт., 2017; Fennich и съавт., 2019; Lei и Bin, 2019; Lv и съавт., 2021). MINOCA се открива при приблизително 6% от пациентите с ОМИ, като се среща по- често при млади пациенти, особено жени (Pasupathy и съавт., 2015; Tamis-Holland и Jneid, 2018; Safdar и съавт., 2018).

6. Младите пациенти с ОМИ, сравнено с възрастните, имат относително благоприятна вътреболнична, едногодишна и дългосрочна прогноза (Hoit и съавт., 1986; Rosengren и съавт., 2006; Malik и съавт., 2016). Въпреки това, социалното бреме на ССЗ при тях е съществено и трябва да се наблегне на агресивна модификация на РФ (Chen и съавт., 2014). Jing и съавт. (2016) посочват, че младите

пациенти с ОМИ са със значително по-висок риск от дългосрочна смъртност, спрямо възрастово съответстваща фонова популация.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел:

ЦЕЛТА на настоящата разработка е да се оценят изходните характеристики, демографския профил, рисковите фактори, клиничните характеристики, ангиографските находки, вътреболничните резултати и краткосрочната прогноза при млади пациенти на възраст ≤45г. с ОМИ, като получените резултати се сравнят с тези при пациенти >45г. с ОМИ. На базата на получените резултати и анализ на наличните значимите разлики, в частност при по-младите пациенти, дефиниране на техния характерен профил, посочване на значимите показатели определящи изхода на заболяването, както и насочване вниманието към възможностите за по-добра профилактика при пациенти на възраст ≤45г. с ОМИ.

ЗАДАЧИ:

1. Определяне на изходната характеристика в двете групи, предоминатния пол, оценка на характерен рисков профил при младите пациенти, съществуването на полови различия при РФ, както и взаимовръзката между РФ и прогнозата при млади пациенти на възраст ≤45 г. с ОМИ в сравнение с по-възрастната популация.

2. Оценка на клиничната картина, наличието на предходна ангина, времето от поява на симптомите до първи медицински контакт съответно при двата пола и Килип клас при представяне при младите в сравнение с по-възрастната група. Определяне значението на късното представяне и представяне с висок Килип клас за прогнозата.

3. Установяване на разликите между групите по отношение на степента на левокамерна дисфункция, наличие на МиИ ≥2, средните

пикови стойности на CPK, CPK-MB, cTn при млади пациенти на възраст ≤45 г. с ОМИ в сравнение с по-възрастната популация. Определяне значението на редуцирана ФИЛК за прогнозата.

4. Определяне на съотношение на STEMI/NSTEMI, локализацията на инфаркта, най-честа IRA, броят на засегнатите артерии, наличие на необструктивна коронарна болест, средният брой имплантирани стентове, постигнатият TIMI III кръвоток при младата група и сравнение с възрастните пациенти. Определяне значението на локализацията на инфаркта и тежестта на атеросклеротичното засягане върху прогнозата.

5. Определяне на честотата на вътреболнични усложнения, средна продължителност на вътреболничния престой, вътреболнична смъртност, както и честотата на MACE на 1 и 2 година при младите пациенти на възраст ≤45 г. с ОМИ в сравнение с по-възрастната популация.

6. Определяне на факторите с негативно влияние върху прогнозата при млади пациенти и съответно дефиниране на високорискови контингенти с оглед насочване на вниманието към подобряване на профилактичните програми, информираността на населението, достъпа до здравна помощ и повишаване осведомеността на клиницистите за разпознаване на това състояние и съответно по- ефективно лечение на тази конкретна група от населението за намаляване на инвалидизацията и преждевременната смъртност от ССЗ.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Материал

1.1. Изследвани лица - определяне на групите

В съответствие с целите и задачите на настоящия анализ са включени 172 пациента, хоспитализирани в Клиника по кардиология към УМБАЛ „Св. Екатерина” София за периода 2018-2021 г. с диагноза остър миокарден инфаркт (ОМИ). Пациентите са разделени в две възрастови групи:група 1 – на възраст ≤ 45 г. и група 2 – на възраст > 45 г.

В група 1 са включени 61 последователно хоспитализирани пациенти с диагноза ОМИ (STEMI или NSTEMI) за посочения период на възраст между 18-45г. включително, според включващите и изключващите критерии.

В група 2 са включени 111 пациента > 45г. , избрани на случаен принцип с помощта на уеб базирана платформа (Research Randomizer), хоспитализирани с диагноза ОМИ (STEMI или NSTEMI) в рамките на опоменатия период, според включващите и изключващите критерии.

Поради липса в литературата на универсална дефиниция за „млад“ по отношение на МИ и предвид факта, че като „млади“ се определят във възрастов диапазон от <30 години до <55 години, като най-честата граница е < 40; 45г. за целите на настоящето проучване е подбрана възрастова граница от ≤ 45 г. за диференциране на двете групи.

Всички 172 пациента са хоспитализирани в клиниката с диагноза ОМИ съгласно последния Експертен консенсусен документ на Европейското дружество по кардиология - Четвърта Универсална Дефиниция за Миокарден Инфаркт (Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction- 2018):

Наличие на остро миокардно увреждане с клинични данни за остра миокардна исхемия и с данни за покачване и/или спадане на стойностите на cTn при минимум една стойност над 99-а персентил на URL и поне една от следните особености:

• Симптоми на миокардна исхемия;

• Нови исхемични ЕКГ промени;

• Развитие на патологични Q зъбци;

• Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел съвместим с исхемична етиология;

• Идентифициране на коронарен тромб с ангиография или аутопсия (не се отнася за МИ тип 2).

Пациенти с МИ тип 3, 4 и 5 не са включени в проучването.

Основа за класифициране на пациентите със STEMI и такива с NSTEMI са клинични и ЕКГ критерии, дефинирани в последните препоръки на Европейското дружество по кардиология.

Като пациенти със STEMI са определени тези с персистиращ гръден дискомфорт или други симптоми съответстващи на исхемия и елевация на ST-сегмента в минимум две съседни отвеждания (Ibanez и съавт., 2018). Като ST елевация се дефинира: нова ST-елевация на точка J в две съседни отвеждания с големина $\geq$ 1 mm отнасяща се за всички отвеждания, с изключение на V2–V3, за които важи следната големина: $\geq$ 2 mm при мъже $\geq$ 40 години; $\geq$ 2.5 mm при мъже $<$ 40 години или $\geq$ 1.5 mm при жени, независимо от възрастта им при отсъствие на левокамерна хипертрофия или бедрен блок (Thygesen и съавт., 2019). Като пациенти със STEMI се приемат

и тези с новопоявил се бедрен блок и клинични данни за миокардна исхемия (Ibanez и съавт., 2018).

Като пациенти с NSTEMI са определени тези с остър гръден дискомфорт, но без персистираща елевация на ST-сегмента, проявяващи ЕКГ промени, които могат да включват преходна елевация на ST сегмента, персистираща или транзиторна депресия на ST-сегмента, инверсия на Т-вълната, плоски Т вълни, или псевдонормализация на Т вълни Като пациенти с NSTEMI са определени и тези с клинични прояви, но без промени в ЕКГ (Collet и съавт., 2021). Като ST депресия и промени в Т вълната се дефинира: нова хоризонтална или десцендентна ST-депресия ≥ 0.5 mm в две съседни отвеждания и/или Т инверсия в две съседни отвеждания, и/или Т инверсия > 1 mm в две съседни отвеждания с отчетлив R зъбец или отношение R/S > 1 при отсъствие на левокамерна хипертрофия или бедрен блок (Thygesen и съавт., 2019).

Окончателната диагноза е ретроспективно определена от електронната база данни на УМБАЛ „Св. Екатерина” София и верифицирана от медицинските досиета на пациентите от изследователя.

Включени са само пациенти с проведена селективна коронарна артериография с детайлно описание на находката и според показанията преминала в перкутанна коронарна интервенция с налични данни от тях в болничната Web базирана платформа SC PACS surver (picture archiving and communication system) за допълнителен анализ от интервенционален кардиолог.

1.2. Критерии за включване и изключване от проучването

1.2.1. Включващи критерии:

- Пациенти, хоспитализирани в посочения период
- Пациенти с МИ, тип 1 и тип 2 според дефиницията.
- Пациенти на възраст ≥ 18години.
- Давност на инфаркта ≤ 48 часа.
- Извършена СКАГ по протокол според препоръките и при показания - перкутанна интервенция.

1.2.2. Изключващи критерии:

- Възраст < 18 години.
- Пациенти с МИ, тип 3 – 5 според дефиницията.
- Давност на инфаркта > 48ч.
- Пациенти с непроведена СКАГ или липса на екзактни данни от нея.
- Всяка непълнота в наличната медицинската документация, която би попречила на анализа на данните.

2. Методи

2.1. Диагностично алгоритъм

Анамнеза и статус

Анамнезата се снема при първия медицински контакт и включва – характер на болката (типична или атипична), локализация, продължителност, ирадиация към (шия, горен крайник, гръб, епигастриум, долна челюст), провокиращи моменти, придружаваща симптоматика. Нетипичните симптоми включват недостиг на въздух, гадене/повръщане, отпадналост, палпитации или синкоп. Регистрира се давността на симптоматиката в часове. Разпитва се пациента за предшестваща ангинозна симптоматика.

Отбелязват се придружаващите заболявания, включително по анамнестични или документални данни - предшестващ миокарден инфаркт и предходна ангиопластика, както и приеманата терапия.

За целите на проучването е дадена дефиниция на всеки рисков фактор с оглед охарактеризиране на профила на всеки пациент. За всеки рисков фактор е отбелязано дали е бил известен преди приемането или е диагностициран по време на хоспитализацията.

Захарен диабет (ЗД) - известна диагноза „захарен диабет" в документацията или новооткрит такъв. За новооткрит в хода на пролежаването захарен диабет са възприети диагностичните критерии за захарен диабет според указанията на Световната здравна организация от 2006/2011 и Американската диабетна асоциация от 2019 г., съответно съвпадащи с тези в Препоръките от 2019 на ESC по диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания. Съответно: HbA1c ≥6.5% (48 mmol/mol); кръвна захар на гладно ≥7.0 mmol/L (126 mg/dL) или плазмена глюкоза 2 ч. след обременяване ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL) (Cosentino и съавт., 2020).

Артериална хипертония (АХ) - известна диагноза „артериална хипертония",провеждано лечение или новооткрита такава. За новооткрита АХ са приложени критериите на ESC от 2021г. за превенция на сърдечно-съдови заболявания в клиничната практика, а именно нива на артериалното налягане: ≥ 140 mmHg за систолна и ≥ 90 mmHg за диастола.

Дислипидемия: Известна диагноза „дислипидемия" или прием на липидопонижаваща терапия. Предвид факта, че прицелните нива на терапията са различни спрямо индивидуалния рисков профил за целите на настоящето проучване са възприети следните, най-широко отбелязвани стойности: общ холестерол ≥ 5,2 mmol/l; LDL (low-density lipoprotein)

холестерол ≥ 2,6 mmol/l; триглицериди ≥ 1.7 mmol/l; HDL (high- density lipoprotein) ≤ 1 mmol/l за мъже и ≤ 1.3 mmol/l за жени.

Тютюнопушене: Пациенти, които пушат по настоящем или са спрели преди по-малко от година са определени като пушачи, останалите като непушачи.

Обезитас: Определя се по индекс на телесната маса (BMI-Body Mass Index), като пациенти с BMI ≥ 30 kg/m^2 са възприети със затлъстяване.

Фамилност: Анамнеза за преждевременна коронарна артериална болест, включваща фатален МИ, нефатален МИ или коронарна реваскуларизация на възраст под 55 г. за първа линия роднини от мъжки пол или под 65 г. за първа линия роднини от женски пол.

Злоупотреба със забранени вещества: Консумацията на кокаин, марихуана и други забранени вещества е отбелязана по анамнеза на пациента и/или близките. Тестове за наркотици не са използвани.

Анамнестичното и физикалното изследване са база за определяне класа сърдечна недостатъчност при всеки пациент според класификацията на Килип: Клас 1: няма белези на декомпенсация; Клас 2: влажни хрипове до ½ от белодробното поле; S3 галопен ритъм; повишено югуларно венозно налягане; Клас 3: разгърнат белодробен оток; Клас 4: кардиогенен шок. От полза за класифицирането са и рентгенографското изследване на бял дроб и сърце и лабораторните показатели.

ЕКГ: Провежда се 12-канална ЕКГ на апарат GE MAC 1200ST и Fukuda Denshi–FX- 8322, със стандартно зададена скорост на хартията 25 mm/s и калибриране на 10 mm/mV максимално бързо (до 10 мин.) от първия медицински контакт и се интерпретира от специалист кардиолог. По преценка се регистрират допълнителни отвеждания - V3R и V4R при

суспекция за деснокамерен инфаркт или V7–V9 при суспекция за заден МИ. Определя се локализацията на инфаркта.

Контролни ЕКГ се провеждат ежедневно или при негативна динамика в състоянието.

Лабораторни изследвания

Стандартен пакет лабораторни изследвания се вземат на всеки пациент, а именно пълна кръвна картина, кръвна захар, азотни тела (креатинин и урея), маркери за миокардна некроза (CPK-креатининфосфокиназа, MB фракция на креатининфосфокиназа и високочувствителен тропонин I – hsTN-I), липиден профил (общ холестерол, HDL и LDL-холестерол, триглицериди), чернодробни ензими (трансаминази-ASAT, ALAT), електролити, коагулационен статус, серология. В динамика ежедневно са проследени маркерите за миокардна некроза и по преценка на лекуващия лекар – показател обект на интерес при специфични коморбидности, настъпили усложнения или преценка ефекта от лечение.

За целите на сравнителния анализ са използвани пиковите стойности на маркерите за миокардна некроза, определени от най-високите стойности, регистрирани по време на пролежаването, които заедно с ехографските показатели биха могли да са маркер за степента на миокардна увреда.

Всички лабораторни изследвания са проведени в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Екатерина“ – гр.София.

За повишени маркери за миокардна некроза спрямо референтните стойности на лабораторията са определени: CPK ≥ 171 U/l; CPK-MB-фракция ≥ 24 U/l; hsTN- I ≥ 0,0175 ng/ml.

При пациенти с диагноза NSTEMI именно комбинацията от клинична анамнеза, симптоми, жизнени показатели, други физикални находки, ЕКГ и лабораторни резултати, включително hs-cTn са база за стратификация на риска с оглед определяне на срока на инвазивна стратегия. При тези пациенти са спазени препоръките на ESC (European Society of Cardiology) за поведение при остри коронарни синдроми при пациенти представящи се без персистираща елевация на ST-сегмента (2015; 2020г.). Проведена е допълнителна 12-канална ЕКГ в случай на повтарящи се симптоми или диагностична несигурност, взета е кръв за повторно изследване на TnI на 1час или на 3 час при неубедителни данни и клинично състояние, предполагащо ОМИ.

Ехокардиография

Ехокардиографско изследване е проведено при всички пациенти при постъпване в Интензивно кардиологично отделение на ехографски апарат SIEMENS ACUSON X700 от ехографист с опит. Използвани са стандартни ехокардиографски позиции - парастернална позиция - дълга и къса ос, апикална позиция - четирикухинен, двукухинен и петкухинен срез, субксифоидална позиция и супрааортна позиция.

Използвани са: двуразмерно изобразяване (2D), M mode, цветен Доплер (Color Doppler), пулсов Доплер (Pulse Wave Doppler), непрекъснат Доплер (Continuous Wave Doppler), тъканен Доплер (Tissue Doppler).

Извършена е комбинирана оценка на сърдечната структура и функция, миокардна дебелина, задебеляване/изтъняване и движение, съответно регионалните нарушения на кинетиката на стената. Фракцията на изтласкване на лява камера (ФИЛК) се измерва по метода на Симпсон в

проценти. За описание на движението на сегментите на ЛК, при 16-сегментен модел са използвани термините: нормокинезия, хиперкинезия, хипокинезия, акинезия, дискинезия.

Извършена е качествена, полуколичествена или количествена оценка на клапните лезии и са степенувани. Индиректно е измерено налягането в десните кухини.

Изключени са некоронарни сърдечни състояния, които биха имитирали симптоматиката на ОМИ напр. остър перикардит, тежка аортна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия, аортна дисекация или масивен белодробен тромбоемболизъм и редица други заболявания. Методиката е полезна за диагностициране на механични усложнения при пациенти с ОМИ.

Контролно изследване е провеждано при: пациенти с влошаване на клиничното състояние, при новопоявили се сърдечен шум или перикардно триене и при дехоспитализацията на всеки пациент.

Два параметъра са използвани за целите на проучването, ретроспективно проследени в ехокардиографските протоколи, отразени в електронната болнична система и историята на заболяването на пациента.

1. -ФИЛК- според този показател пациентите са разделени в три групи-пациенти с редуцирана фракция на изтласкване на лява камера (ФИЛК) ≤ 40%; с умерено редуцирана ФИЛК-41-49% и със запазена ФИЛК ≥ 50%.

2. Степен на митрална регургитация, съответно 0; I; II ;III и IV степен.

2.2. Терапевтичен алгоритъм

Медикаментозна терапия

Проведената медикаментозна терапия по време на пролежаването и назначената при изписването не е обект на настоящия анализ. Тя е

съобразена с последните налични препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Американската сърдечна асоциация (AHA), но е индивидуализирана при всеки пациент, по преценка на лекуващите лекари, спрямо специфичния профил.

Селективна коронарна ангиография (СКАГ) и пекутанна коронарна интервенция (PCI)

Процедурите са проведени на апарати и PHILIPS ALLURA FD10 и GE HEALTHARE INNOVA 2100-IQ.

Показанията и целевия момент на провеждането им е съобразен с утвърдените препоръки според диагнозата.

- По отношение на пациентите със STEMI - реперфузионна терапия е показана при всички пациенти със симптоми на исхемия с давност ≤12 часа и персистираща елевация на ST-сегмента; при пациенти с изминало време >12 часа от началото на симптоматиката първична PCI-стратегия е показана при наличие на продължаваща симптоматика, показваща исхемия, хемодинамична нестабилност или живото-застрашаващи аритмии; провежда се възможно най-скоро след поставяне на диагнозата (≤ 120 мин.) (Ibanez и съавт., 2018).
- По отношение на пациентите с NSTEMI след приемане се прави допълнителна рискова стратификация по GRACE risk score за преценка на целевия момент за инвазивна оценка и терапия.

∗ Пациентите с NSTEMI и много висок риск, а именно: хемодинамична нестабилност, кардиогенен шок, рецидивираща/рефрактерна гръдна болка, въпреки медикаментозното лечение, живото-застрашаващи аритмии, механични усложнения, остра сърдечна недостатъчност, ясно свързана с

NSTEMI, ST-сегментна депресия >1 mm/6 отвеждания плюс елевация на ST-сегмента в aVR и/или V1 са третирани като пациенти със STEMI (незабавна инвазивна стратегия < 2ч).

∗ Пациентите с NSTEMI и висок риск, а именно: установена NSTEMI диагноза, динамични нови или предполагано нови съседни ST/T сегментни промени (симптомни или или тихи), ресусцитиран сърдечен арест без елевация на ST-сегмента или кардиогенен шок, GRACE рисков скор >140 са третирани с ранна инвазивна стратегия < 24ч.

∗ При пациентите с нисък риск, тоест при липса на който и да е от горепосочените критерии се прилага селективна инвазивна стратегия и те не са включени в настоящия анализ, тъй като поведението при тях съответства на това при пациенти с хроничен коронарен синдром.

Предвид факта, че в обхванатия период на проучването се публикуват нови препоръки за лечение на пациенти с NSTEMI на Европейското кардиологично дружество следва да се отбележи, че поведението при изследваните групи съответства на горепосочения алгоритъм, съвпадащ с институционалните протоколи на болницата и в настоящата работа поведението ще бъде коментирано в светлината на институционалния протокол, който не се различава от актуалните към 2020 г.препоръки.

Инвазивна оценка

Пациентите стандартно получават селективната коронарна ангиография (СКАГ) и последваща интервенция, осъществени по стандартна перкутанна техника, като преценката за използваните консумативи и техники се определя от оператора. Използвани са радиален (препочитан) (Dimitrova и съавт., 2020) или феморален достъп и са използвани - 5, 6 или 7 F водещи

катетри при интервенция. Извършват се най-малко четири проекции за визуализация на лява коронарна артерия и най-малко две за дясна коронарна артерия.

Броят на засегнатите артерии, диаметърът на коронарните артерии, степента и дължината на стесненията се определят от оператора визуално в условията на спешност или при специфични ситуации с помощта на софтуер за оценка размера на коронарните артерии (QCA-Quantitative Coronary Analysis). Въз основа на ангиографската находка и предхождащите налични изследвания се определя виновната артерия (IRA-infarct related artery). Тежестта на лезията се определя поне в две ортогонални проекции. Отбелязва се кръвотокът в инфарктната артерия по TIMI скалата.

При извършване на перкутанна интервенция, отново по преценка на оператора тя може да бъде POBA (по- рядко) или имплантация на 1 или повече стентове. В настоящето проучване са използвани само DES (Drug Eluting Stent). Отбелязва се кръвотока след PCI в третираната артерия, отново по TIMI скалата. Индивидуализирано може да се използва и тромбасипрационен катетър. При наличие на повече от една сигнификантна лезия, по преценка на оператора или след разширено обсъждане може да се предложи моментна или поетапна реваскуларизация.

Дефиниции

Сигнификантност на лезията: Обструктивна коронарна артериална болест е дефинирана като поне 70% стеснение на лумена на LAD, LCX, RCA или техните клонове или ≥ 50% редукция на лумена на LMA (left main artery). Коронарната артериална болест, в зависимост от броя засегнати артерии е класифицирана като едно-, дву- и триклонова коронарна болест, а

пациентите без налично или с минимално атеросклеротично засягане са отбелязани, като такива с необструктивна коронарна артериална болест.

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) скала:

TIMI 0-кръвоток: липсва антеграден кръвоток под зоната на оклузията.

TIMI I- кръвоток: контрастната материя преминава дистално от лезията, но не изобразява дисталните сегменти на артерията

TIMI II-кръвоток: контрастната материя преминава дистално от лезията и изобразява коронарната артерия, но скоростта на проникване или „измиване" дистално е осазаемо по-ниска от тази в коронарна артерия, незасегната от съответната лезия.

TIMI III-кръвоток: контрастна материя, преминава бързо дистално от лезията сравнимо със зоната преди оклузията, а клирънсът и е толкова бърз, както този в незасегната артерия.

Всички процедурни особености са вписани в инвазивния протокол от оператора, оставащ в историята на заболяването, въведен в електронното досие на пациента, екселска таблица „Журнал", а филмът е записан на диск и трансфериран в PACS.

Именно те са основата за ретроспективен анализ на проучваните параметри: достъп, IRA, брой засегнати артерии, сигнификантно засягане на LMA, PCI- да/не; имплантация на стент(ове); брой имплантирани стентове; TIMI кръвоток постпроцедурно.

2.3. Вътреболнични усложнения

Дефинирани са следните усложнения в рамките на болничния престой: 1) ритъмни или проводни нарушения, налагащи медикаментозна или инструментална терапия (камерна тахикардия/камерно мъждене);

(високостепенен сърдечен блок, налагащ или не имплантация на временен електрокардиостимулатор); 2) сърдечна недостатъчност (максимален Килип клас при пролежаването, включително в момента на приемане); 3) механично усложнение на инфаркта (доказано с ехокардиография и/или компютърен томограф); 4) сърдечен арест; 5) постинфарктна ангина (синдром на исхемична гръдна болка, явяваща се в покой или при минимална активност 24 часа или повече след индексното събитие); 6) реинфаркт по време на пролежаването.

Отбелязан е вътреболничния престой в дни, както и виталния статус при изписването.

2.4. Проследяване

Проследяването на всеки пациент е проведено в края на първата и втората година от датата на дехоспитализацията. По-дълъг период на проследяване не е проведен поради вероятно очаквана по-висока честота на нежелани събития в по-възрастната група пациенти предвид, свързаната с възрастта коморбидност.

Периодът на проследяване е 2 години за всички пациенти или до датата на настъпване на летален изход.

Процесът на проследяване е извършен по няколко метода:

- Чрез преглеждане на информационната болнична система за проведени амбулаторни прегледи или последвали хоспитализации в клиниката за определения пациент, въведен по единен граждански номер (ЕГН) до края на 1 и 2-та година.

- Чрез лична визита на пациента в хода на насрочен амбулаторен преглед и провеждане на анкета по предварително изготвен въпросник, преглеждане на медицинска документация.
- С телефонно интервю с пациента и/или близките и провеждане на анкета по предварително изготвен въпросник.
- При невъзможност за определяне дата на смъртта по нито един от горепосочените методи, след верификация на същата в информационната електронна болнична система е проведена справка в Единната система за гражданска регистрация и административно обслужване на населението, като по този начин са проследени 5 починали пациента, всички попадащи във възрастова група 2.

Предвид факта, че не винаги е възможно определяне на точната причина за смъртта, настъпила след дехоспитализацията в голям брой от случаите (сърдечна или несърдечна) е анализирана смъртността по всяка причина.

Събрани са данни относно смърт по всяка причина; рекурентен МИ; нефатален инсулт; рехоспитализация по повод СН; непланирана реваскуларизация; рецидив на стенокардна симптоматика, налагаща хоспитализация. Съвкупността от тези нежелани сърдено-съдови събития е дефинирана като (MACE – major adverse cardiac events).

- Като рекурентен миокарден инфаркт е определен остър коронарен синдром, настъпил след дехоспитализацията и отговарящ на критериите на „Четвърта универсална дефиниция на миокардния инфаркт”.
- Като нефатален инсулт е определен мозъчно- съдов инцидент, недовел до летален изход при пациента и настъпил след дехоспитализацията,

документиран епикритично или с представен проведен компютърен томограф.

- Рехоспитализация по повод СН е определена от данни в информационната болнична система, в случай на последващ прием по повод СН в институцията или след представяне на медицинска документация от пациента от друго болнично заведение.

- Непланирана реваскуларизация-всяка реваскуларизация след дехоспитализацията на таргетната или друга артерия, която не е била планирана при изписването.

- Рецидив на стенокардия-висок клас ангина пекторис, недостатъчно повлияваща се от приложената медикаментозна терапия, налагаща хоспитализация.

2.5. Статистическа обработка на данните

1. Дескриптивна статистика

- Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна аритметична (Mean), медиана (Median) и стандартно отклонение (SD);

- Категорийните променливи са представени чрез *абсолютни честоти (n)* и *относителни честоти (%)*

2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.

3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или Точен тест на Фишер (Fisher's Exact Test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

4. Тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney Test) – при сравняване на повече от две независими групи при рангови данни или когато формата на

честотното разпределение не съвпада с формата на нормалното разпределение.

5. Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression) – за количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива и различни факторни променливи (категорийни или количествени). Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната променлива.

6. Анализ на Каплан-Майер (Kaplan-Meier analysis) – за оценка на кривата (функцията) на оцеляване до настъпване на изследваните събития.

7. Log Rank test – за сравнение на кривите на оцеляване при две и повече независими групи.

Mean – средна аритметична стойност

Median - медиана

SD – стандартно отклонение

Min – минимална стойност

Max – максимална стойност

X^2 – статистически критерий (хи-квадрат)

df – степени на свобода

p – ниво на статистическа значимост

Приетото прагово ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Статистическа значимост се приема, когато p стойността е по-малка от α ($p<0.05$).

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0

V. Резултати

1. Сравнителен анализ на показателите възраст, пол, рискови фактори, изходни характеристики на двете групи пациенти с ОМИ

В проучването участват общо 172 пациента, хоспитализирани в Клиника по кардиология към УМБАЛ „Св. Екатерина" София за периода 2018-2021 г. с диагноза ОМИ (STEMI и NSTEMI).

1.1. Разпределение по възраст

Пациентите са разделени в две възрастови групи:

- Група 1 – на възраст от 18 до 45 г. (n= 61)

- Група 2 – на възраст > 45 г. (n= 111)

Средната възраст на пациентите в група 1 е 39,74±4,97 години, като най-младия е на 23 г., а най-възрастния на 45 г. Средната възраст на пациентите в група 2 е 67,21±10,18 години, като най-младия е на 46 г., а най-възрастния на 89г. (Таблица 1).

Група	**N**	**Възраст**			
		Mean	SD	Min	Max
≤ 45 г.	61	39,74	4,97	23,00	45,00
>45 г.	111	67,21	10,18	46,00	89,00

Таблица 1. Разпределение на пациентите по възраст.

1. 2. Разпределение по пол

На **таблица 2** е представено разпределението на пациентите в двете групи по пол, като се наблюдава статистически значимо преобладаване на мъжкия пол и в двете групи (p =0,001). Прави впечатление съществено нарастване на делът на женския пол в общата проследена популация жени

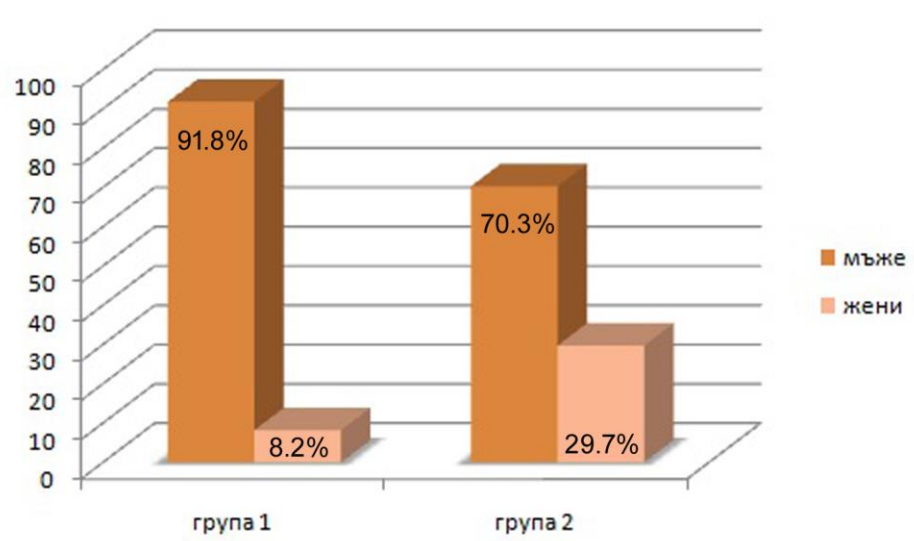
в група 2, сравнено с група 1, като само 13,2% от всички проследени жени попадат в групата ≤ 45 г.

Chi-Square Tests

Група		Мъже	Жени	Общо	X^2	df	p
≤ 45 г.	N	56	5	61	10,61	1	0,001
	%	41,8%	13,2%	35,5%			
>45 г.	N	78	33	111			
	%	58,2%	86,8%	64,5%			
Общо	N	134	38	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 2. Разпределение на пациенти по пол.

Статистическа значимост се наблюдава в преобладаването на мъжкия пол в групата≤ 45г., в сравнение със същия в групата >45г. (p= 0,001) (Фигура 1).



Фигура 1. Разпределение на пациентите по пол във всяка група.

1.3. Сравнителен анализ на рисковия профил в двете групи

В проучването са разгледани осем рискови фактора (РФ), като процентното им разпределение в групите е представено на **таблица 3:**

- Преобладаващи РФ в цялата проследена популация пациенти са-мъжкия пол (77,9%), АХ (84,3%) и дислипидемията (88,3%).

- Сигнификантна разлика между двете групи **не** се наблюдава по отношение на ЗД, дислипидемия, фамилност и злоупотреба с наркотици.
- Наблюдава се относително висока честота на ЗД в група 2, като разликата между групите има гранична сигнификантност (p= 0,093).
- Сигнификантна разлика между групите се наблюдава по отношение на разпространението на 3 РФ – в група 1 по-висок относителен дял се наблюдава по отношение на тютюнопушенето (55,7% с/у 28,8%; p= 0,001), а в група 2 по отношение на АХ (70,5% с/у 91,9%; p <0,001) и обезитас (16,4% с/у 31,5%; p= 0,031).
- Само 2 пациента от група 1 са докладвали злоупотреба със забранени вещества (**Таблица 3**).

Chi-Square Tests

Показател		Група		Общо	X^2	df	p
		≤ 45 г.	>45 г.				
Мъже	**N**	**56**	**78**	**134**	**10,61**	**1**	**0,001**
	%	**91,8%**	**70,3%**	**77,9%**			
Тютюнопушене	**N**	**34**	**32**	**66**	**12,05**	**1**	**0,001**
	%	**55,7%**	**28,8%**	**38,4%**			
АХ	**N**	**43**	**102**	**145**	**13,62**	**1**	**<0,001**
	%	**70,5%**	**91,9%**	**84,3%**			
ЗД	N	11	33	44	2,83	1	0,093
	%	18,0%	29,7%	25,6%			
Дислипидемия	N	54	98	152	0,00	1	0,963
	%	88,5%	88,3%	88,4%			
Фамилност	N	17	29	46	0,06	1	0,805
	%	27,9%	26,1%	26,7%			
Обезитас	**N**	**10**	**35**	**45**	**4,67**	**1**	**0,031**
	%	**16,4%**	**31,5%**	**26,2%**			
Злоупотреба с наркотици	N	2	0	2			0,124*
	%	3,3%	0,0%	1,2%			

Таблица 3. Рисков профил на двете групи. Съкращения: АХ, артериална хипертония; ЗД, захарен диабет. Забележка: * Fisher's Exact Test

Резултатите от **таблица 4** показват, че:

При проведен поданализ за установяване на половите различия в рисковия профил не е установена сигнификантна разлика по отношението на преобладаването на нито един РФ и в двете групи.

Fisher's Exact Test

Група	**Показател**		**Мъже**	**Жени**	**Общо**	**p**
≤ 45 г.	тютюнопушене	N	32	2	34	0,460
		%	57,1%	40,0%	55,7%	
	АХ	N	40	3	43	0,591
		%	71,4%	60,0%	70,5%	
	ЗД	N	9	2	11	0,182
		%	16,1%	40,0%	18,0%	
	дислипидемия	N	49	5	54	0,401
		%	87,5%	100,0%	88,5%	
	фамилност	N	14	3	17	0,094
		%	25,0%	60,0%	27,9%	
	обезитас	N	10	0	10	0,301
		%	17,9%	0,0%	16,4%	
	злоупотреба с наркотици	N	2	0	2	1,000
		%	3,6%	0,0%	3,3%	
> 45 г.	тютюнопушене	N	21	11	32	0,496
		%	26,9%	33,3%	28,8%	
	АХ	N	73	29	102	0,314
		%	93,6%	87,9%	91,9%	
	ЗД	N	20	13	33	0,147
		%	25,6%	39,4%	29,7%	
	дислипидемия	N	70	28	98	0,464
		%	89,7%	84,8%	88,3%	
	фамилност	N	17	12	29	0,110
		%	21,8%	36,4%	26,1%	
	обезитас	N	22	13	35	0,246
		%	28,2%	39,4%	31,5%	
	злоупотреба с наркотици	N	0	0	0	n/a
		%	0,0%	0,0%	0,0%	

Таблица 4. Полов поданализ на РФ в двете групи.

Мнозинството от пациентите в двете групи са се представили с 2 и повече РФ, като тенденция за по-висока честота има при пациентите в групата >45г., без да е отчетена сигнификантна разлика между двете групи (p= 0,154) (**Таблица 5**).

Fisher's Exact Test

Брой РФ		**Група**		**Общо**	**p**
		≤ 45 г.	**> 45 г.**		
Не	N	2	1	3	0,154
	%	3,3%	0,9%	1,7%	
Само 1 РФ	N	8	7	15	
	%	13,1%	6,3%	8,7%	
≥ 2 РФ	N	51	103	154	
	%	83,6%	92,8%	89,5%	
Общо	N	61	111	172	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 5. Сравнителен анализ на броя РФ в групите.

1. 4. Сравнителен анализ на други основни характеристики (преживян МИ и предходна реваскуларизация) в двете групи

- Сигнификантна разлика се отбелязва по отношение на честотата на предходна реваскулариязация в полза на група 2 (p < 0,001).
- В група 2 честотата на преживян МИ е двойно по-висока (13,5%) от тази в група 1 (6,7%), но не достига статистическа значимост (p = 0,174) (**Таблица 6).**

			Група		Общо	X^2	df	p
			≤45г.	>45г.				
Преживян МИ	Не	N	56	96	152	1,85	1	0,174
		%	93,3%	86,5%	88,9%			
	Да	N	4	15	19			
		%	6,7%	13,5%	11,1%			
	Общо	N	60	111	171			
		%	100,0%	100,0%	100,0%			
Предходна реваскуларизаци	Не	N	59	84	143	12,44	1	<0,001
		%	96,7%	75,7%	83,1%			
	Да	N	2	27	29			
		%	3,3%	24,3%	16,9%			
	Общо	N	61	111	172			
		%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 6. Сравнителен анализ по отношение на показателите преживян МИ и предходна реваскуларизация.

2. Сравнителен анализ по отношение на клиничната изява

2.1. Разлика в наличието на предходна ангина между двете групи

Почти еднакъв е делът на пациентите в двете изследвани групи, съобщили за предходна стенокардна симптоматика (p= 0,459) (**Таблица 7).**

Chi-Square Tests

предходна ангина		Група		Общо	X^2	df	p
		≤ 45 г.	> 45 г.				
Не	N	36	59	95	0,55	1	0,459
	%	59,0%	53,2%	55,2%			
Да	N	25	52	77			
	%	41,0%	46,8%	44,8%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 7. Сравнителен анализ по отношение на налична предходна ангина пекторис.

2.2. Сравнение между двете групи по отношение на симптоматиката при представяне

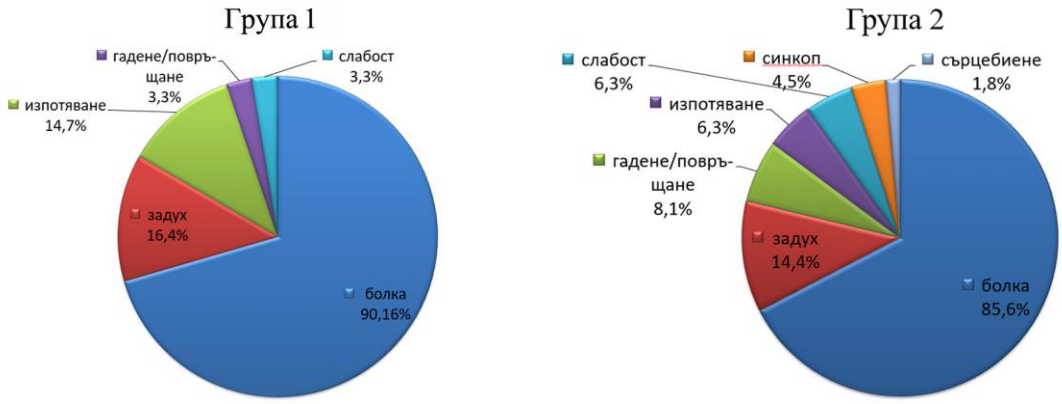
На **фигура 2** са представени симптомите при представяне на пациентите във всяка група.

Типична ангинозна болка са имали мнозинството от пациентите в двете групи. При проведен поданализ на пациентите явили се с типична гръдна болка и такива без болка в двете групи се установява, че повече пациенти в група 1 са се представили с типична болка, в сравнение с тези в група 2, но без значима разлика (90,16 срещу 85,6%; p =0,534).

В група 1, най-често срещаните симптоми след типична гръдна болка са: задух (16,4%) и изпотяване (14,7%), а в група 2: задух (14,4%) и гадене/повръщане (8,1%).

Нито един пациент от групата ≤ 45г. не се е представил със синкоп и сърцебиене, докато в групата > 45г. делът им е съответно 4,5% и 1,8%.

Сборът от процентите на симптомите във всяка група надхвърля 100%, тъй като някои пациенти са се представили с повече от един симптом.



Фигура 2: Процентно разпределение в групите на симптомите при представяне.

При проведен поданализ, с оглед определяне на полови различия в представянето с или без болка, такива не се установяват в нито една от възрастовите групи (**Таблица 8**).

Fisher's Exact Test

Група	Болка		Мъже	Жени	Общо	p
≤ 45г.	Не	N	5	1	6	0.4153
		%	8,9%	20,0%	9,8%	
	Да	N	51	4	55	
		%	91,1%	80,0%	90,2%	
> 45г.	Не	N	9	7	16	0.2374
		%	11,5%	21,2%	14,4%	
	Да	N	69	26	95	
		%	88,5%	78,8%	85,6%	

Таблица 8. Подгупов анализ по пол относно представяне с и без болка.

2.3. Сравнителен анализ между двете групи по отношение на времето изминало от началото на симптоматиката до представяне в лечебното заведение

На **таблица 9** са представени параметрите, охарактеризиращи времето изминало от началото на симптоматиката до представянето на пациента в болницата. Видно е, че средното време на презентация на младите пациенти с ОМИ е близо 4ч. по-кратко, което води до изразена статистическа значимост при сравнение на тези показатели (p= 0,004). Максималното време в двете групи е 48ч., като зададен включващ критерии при селекцията на пациентите.

Mann-Whitney Test

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
време от начало на симтомите в часове	≤ 45 г.	61	**7,76**	3,00	11,04	0,30	48,00	0,004
	> 45 г.	111	**11,67**	5,00	13,89	0,50	48,00	

Таблица 9. Сравнителен анализ между групите по отношение на времето, изминало от началото на симптоматиката до представяне в болницата.

При разделяне на всички пациенти в проучването на две групи, такива явили се до шести час от начало на симптоматиката и такива, явили се след шести час, отново се наблюдава значима тенденция при младите да се представят по-рано в лечебно заведение. Въпреки това не е за неглижиране факта, че близо 28% от пациентите в група 1 имат закъснение с над шест часа (**Таблица 10)**.

Chi-Square Tests

време от начало на симптомите		Група		Общо	X^2	df	p
		≤ 45 г.	>45 г.				
до 6 ч.	N	44	63	107	3,96	1	0,047
	%	72,1%	56,8%	62,2%			
над 6 ч.	N	17	48	65			
	%	**27,9%**	43,2%	37,8%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 10. Дял на пациентите в двете групи, представящи се до и след 6ч. от началото на симптоматиката.

При проведен поданализ, с оглед определяне на полови различия в закъснението > 6ч. се установява, че само в група 1 е по-висок делът на

жените, представили се късно и въпреки това не се достига статистическа значимост (p= 0,612) (**Таблица 11).**

Fisher's Exact Test

Група	време от начало на симптоми		Мъже	Жени	Общо	p
≤ 45 г.	до 6 ч.	N	41	3	44	0,612
		%	73,2%	60,0%	72,1%	
	над 6 ч.	N	15	2	17	
		%	26,8%	40,0%	27,9%	
> 45 г.	до 6 ч.	N	43	20	63	0,677
		%	55,1%	60,6%	56,8%	
	над 6 ч.	N	35	13	48	
		%	44,9%	39,4%	43,2%	

Таблица 11. Поданализ по пол по отношение на времето от начало на симптоматиката до представяне в лечебното заведение.

2.4. Сравнителен анализ между двете групи по отношение на степента на остра сърдечна недостатъчност при представяне

- Мнозинството от пациентите в двете групи след физикален преглед са определени като такива с нисък клас сърдечна недостатъчност - Килип 1, съответно 78,7% от пациентите в група 1 и 75,7% от пациентите в група 2.

- При разделяне на пациентите в двете групи на такива с Килип клас 1 и 2 и такива с 3 и 4, тоест висок клас се установява, че по-голям дял от тези в група 2 са с висок Килип клас, в сравнение с младите пациенти с гранична сигнификантност (p= 0,057) (**Таблица 12).**

Chi-Square Tests

Килип клас		**Група**		**Общо**	X^2	**df**	**p**
		≤ 45 г.	**>45 г.**				
≤2	N	58	95	153	3,6	1	0,057
	%	95,1%	85,6%	89%			
> 2	N	3	16	19			
	%	4,9%	14,4%	11%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 12. Сравнителен анализ между двете групи по отношение на презентация с висок Килип клас (> 2) сърдечна недостатъчност.

2.5. Съотношение на STEMI/NSTEMI в групите

Според дефинициите на препоръките на Европейското кардиологично дружество и след детайлно преразглеждане на окончателните диагнози, фигуриращи в болничната информационна система и историята на заболяване на пациента, се установява разпределение по диагноза ОМИ със или без ST елевация, представено на **таблица 13.**

Установява се преобладаване на делът на пациенти със STEMI и в двете групи, без да има статистическа разлика, между преобладаването на STEMI или NSTEMI между групите.

Chi-Square Tests

диагноза STEMI/NSTEMI		**Група**		**Общо**	X^2	**df**	**p**
		до 45 г.	**над 45 г.**				
STEMI	N	46	80	126	0,22	1	0,636
	%	75,4%	72,1%	73,3%			
NSTEMI	N	15	31	46			
	%	24,6%	27,9%	26,7%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 13. Сравнителен анализ на групите по отношение на крайната диагноза (STEMI/NSTEMI).

2. 6. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по локализацията на инфаркта

•Резултатите от **таблица 14** показват, че преобладаващ дял от пациентите както в група 1, така и в група 2 се представят с преден МИ (над 40% в двете групи), последван от долен МИ.

•Не е установена значима разлика в преобладаването на която и да е локализация в двете изследвани групи (p= 0,822).

Chi-Square Tests

Локализация на инфаркта		**Група**		**Общо**	X^2	**df**	**p**
		≤ 45 г.	**> 45 г.**				
Преден	N	29	46	75	0,91	3	0,822
	%	47,5%	41,4%	43,6%			
Долен	N	17	38	55			
	%	27,9%	34,2%	32,0%			
Долно-латерален	N	9	15	24			
	%	14,8%	13,5%	14,0%			
Латерален	N	6	12	18			
	%	9,8%	10,8%	10,5%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 14. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по локализацията на инфаркта

2.7. Сравнителен анализ между групите по отношение на ехографски и лабораторни показатели

2.7.1. Ехографски показатели

Сравнени са два ехографски показателя – а именно фракцията на ФИЛК и митралната регургитация.

- По отношение на ФИЛК, след определяне на три категории – съответно запазена ФИЛК, умерено редуцирана ФИЛК и редуцирана

ФИЛК се оказва, че мнозинството от пациенти и в двете групи са със запазена ФИЛК (≥ 50%) - 62,3% спрямо 59,5%.

- Най- нисък дял от пациентите в двете групи са с редуцирана ФИЛК (≤ 40%).
- Не се установява статистически значима разлика по отношение на този показател между групите (p=0,932) (**Таблица 15).**

ФИЛК (%)		Група		Общо	X^2	df	p
		≤45 г.	>45 г.				
≤ 40	N	12	24	36	0,14	2	0,932
	%	19,7%	21,6%	20,9%			
41-49	N	11	21	32			
	%	18,0%	18,9%	18,6%			
≥ 50	N	38	66	104			
	%	62,3%	59,5%	60,5%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 15. Сравнителен анализ по отношение на ФИЛК.

•По отношение на тежестта на митрална регургитация са установени сигнификантни разлики.

•С лека митрална регургитация са сигнификантно по- голям дял от пациентите в група 1 - 98,4%, спрямо 73,0% (p <0,001).

•Само една пациентка в група 1 (1,6%) е с митрална инсуфициенция ≥ 2степен и тя е починала по време на индексното събитие. За сравнение, 30 пациента (27,0%) в група 2 са с умерена или тежка митрална инсуфициенция (**Таблица 16).**

Chi-Square Tests

Митрална регургитация		Група		Общо	X^2	df	p
		≤45 г.	>45 г.				
< 2 степен	N	60	81	141	17,17	1	<0,001
	%	98,4%	73,0%	82,0%			
≥ 2 степен	N	1	30	31			
	%	1,6%	27,0%	18,0%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 16. Сравнителен анализ, спрямо тежестта на митрална регургитация.

2.7.2. Лабораторни показатели

- Сравнени са средните пикови стойности на маркерите за миокардна некроза, регистрирани по време на пролежаването между двете групи (CPK, CPK-MB, hsTN-I). Те, заедно с ехографските показатели относно ФИЛК биха могли да са маркер за степента на миокардна увреда.
- **На таблица 17** са представени получените резултати. За нито един показател не се регистрира статистически значима разлика между групите, което е в съответствие с данните, получени при анализ на ЛК функция.

Mann-Whitney Test

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
пик на CPK	≤ 45 г.	61	2657,08	525,00	7325,39	56,00	46556,00	0,995
	>45 г.	111	997,66	650,00	1061,51	48,00	6000,00	
пик на MB	≤ 45 г.	61	161,37	50,00	222,86	11,00	1060,00	0,987
	>45 г.	111	100,52	69,00	107,14	8,00	636,00	
пик на TN-I	≤ 45 г.	61	17,96	7,10	19,80	0,04	50,00	0,546
	>45 г.	111	16,96	12,00	15,75	0,02	50,00	

Таблица 17. Сравнителен анализ по отношение на пиковите стойности на маркерите за миокардна некроза.

3. Сравнителен анализ по отношение ангиографски характеристики и процедурни особености

3.1. Съдов артериален достъп

Интрапроцедурно са използвани основно два съдови артериални достъпа – радиален и феморален. Брахиален достъп не е използван.

Разпределението по групи е представено в **таблица 18.**

- Радиалният достъп е предпочитан, с висока честота и в двете групи. При младите достига 95,1%.
- Радиалният достъп е по-често използван в група 1, в сравнение с група 2 (95,1% с/у 85,6%) и се наблюдава гранична сигнификантност (p= 0,057).

Chi-Square Tests

Радиален достъп		**Група**		**Общо**	X^2	**df**	**p**
		≤ 45 г.	**> 45 г.**				
Не	N	3	16	19	3,61	1	0,057
	%	4,9%	14,4%	11,0%			
Да	N	58	95	153			
	%	95,1%	85,6%	89,0%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 18. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по артериален съдов достъп.

3.2. Инфарктна артерия (IRA-infarct related artery)

•Инфарктната („виновна”) артерия е определена след провеждане на коронарната ангиография и отразена в протокола.

•LAD е най- често таргетна артерия при пациентите в група 1(40,9%), последвана от RCA в 27,9% от случаите.

•RCA (37,8%) е най-честа IRA при пациентите от група 2, последвана с малка разлика от LAD (36,9%).

•Честотата на засягане на LCX е почти еднаква в двете групи (18,03% с/у 17,11%).

•LMA като таргетна артерия се наблюдава само при един пациент от група 1 и при 4 от група 2, като разликата не е сигнификантна.

- Артериални или венозни графтове не са IRA при нито един пациент от група 1.
- Не е регистрирана сигнификантна разлика в преобладаването на определена IRA между двете групи **(Таблица 19).**
- Общият процент пациенти в двете групи е < 100%, тъй като при част от пациентите е установена необструктивна коронарна артериална болест.

IRA	≤ 45г.(N =61)	> 45 г. (N= 111)	p
LAD	25 (40,9%)	41 (36,9%)	0,601
RCA	17 (27,9%)	42 (37,8%)	0,18
LCX	11 (18,03%)	19 (17,11%)	0,87
LMA	1 (1,6%)	4 (3,6%)	0,46
LIMA	0 (0,0%)	1 (0,9%)	
svg- RCA	0 (0,0%)	1 (0,9%)	
svg- RIM	0 (0,0%)	1 (0,9%)	

Таблица 19. Сравнение на честотата на IRA в двете групи.
Съкращения: IRA; infarct-related artery; LAD, left anterior descending artery; RCA, right coronary artery; LCX, circumflex artery; LMA, left main artery; SVG, saphenous vein graft; RIM, ramus intermedius artery.

3.3. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по отношение на брой ангажирани артерии (ЕКБ; ДКБ; МКБ; NOCD- nonobstructive coronary disease)

- В **таблица 20** е отразено разпределението на пациентите спрямо наличието на ЕКБ, ДКБ, МКБ или NOCD, като дефинициите за сигнификантност на лезиите са отразени в глава „Материал и методи”.
- Едноклоновото коронарно засягане е основна ангиографска находка при пациентите в младата възрастова група (49,2%), последвано от ДКБ (27,9%) и МКБ (11,5%).

- За пациентите в по-възрастната група най-често срещана е МКБ (46,8%).
- Сигнификантна разлика е отчетена в наличието на ЕКБ и МКБ между двете групи (p <0,001) и липсва такава по отношение на честотата на ДКБ (p= 0,894).
- За отбелязване е сигнификантно преобладаване на необструктивна коронарна артериална болест в младата група, в сравнение с по-възрастните пациенти (p = 0,006).
- Един от младите пациенти с NOCD е с документиран коронарен артериален вазоспазъм, друг е с Takotsubo кардиомиопатия, а при останалите 5 причината е останала неясна.
- Един от пациентите в група 2 с NOCD е с Takotsubo кардиомиопатия, а при другия причината е останала неясна.
- Пациентите с неясна причина за ОМИ при необструктивна коронарна артериална болест или нормални коронарни артерии, както и тези с коронарен вазоспазъм попадат в групата пациенти с MINOCA.
- Отразените данни в таблица 16 показват по-слабо изразено коронарно атеросклеротично засягане на пациентите в група 1 в сравнение на тези в група 2.

Chi-Square Tests

Показател		Група		Общо	X^2	df	p
		≤ 45 г.	> 45 г.				
ЕКБ	N	30	25	55	12,86	1	<0,001
	%	49,2%	22,5%	32,0%			
ДКБ	N	17	32	49	0,02	1	0,894
	%	27,9%	28,8%	28,5%			
МКБ	N	7	52	59	21,86	1	<0,001
	%	11,5%	46,8%	34,3%			
NOCD	N	7	2	9	7,43	1	0,006
	%	11,5%	1,8%	5,2%			

Таблица 20. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по отношение на брой ангажирани артерии.Съкращения: ЕКБ, едноклонова коронарна болест; ДКБ, двуклонова коронарна болест; МКБ, многоклонова коронарна болест; NOCD, non-obstructive coronary disease.

3.4. Сравнителен анализ между групите по отношение на засягане на LMA

•Отчита се сигнификантна разлика между групите по отношение на наличието на сигнификантна стволова стеноза, като младите пациенти сигнификантно по-рядко се представят с такава (p = 0,007) (**Таблица 21).**

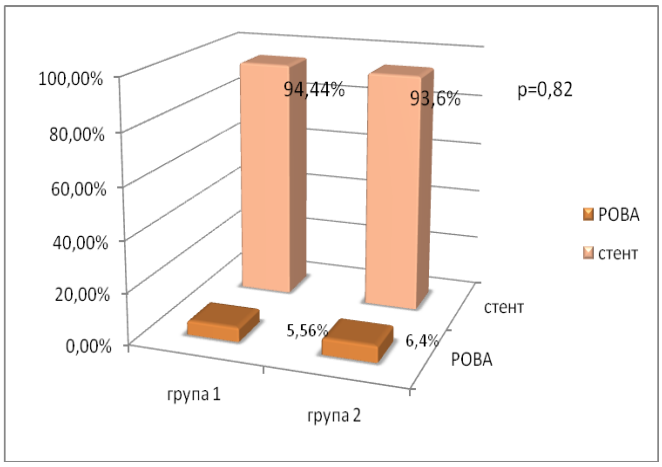
Chi-Square Tests

LMA		Група		Общо	X^2	df	p
		≤ 45 г.	>45 г.				
Не	N	60	95	155	7,21	1	0,007
	%	98,4%	85,6%	90,1%			
Да	N	1	16	17			
	%	1,6%	14,4%	9,9%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 21. Сравнителен анализ между групите по отношение на засягане на LMA.

3.5. Сравнителен анализ между групите по отношение на PCI /POBA (Plain Old Balloon Angioplasty) или имплантация на стентове; среден брой имплантирани стентове/

- Типът интервенционална реваскуларизация е избран от оператора. На **фигура 3** е представено съотношението на пациентите с имплантиран стент и тези с POBA. Според резулататите мнозинството от пациентите и в двете групи са стентирани, като не се отчита сигнификантна разлика между групите (p= 0,82).



Фигура 3. Сравнителен анализ между групите спрямо типа интервенционална реваскуларизация-стент/POBA.

- Всички използвани стентове са DES (drug eluting stent).

Според резултатите в **таблица 22** средният брой на имплантираните стентове в групата ≤ 45г. е сигнификантно по-нисък от този в групата > 45г. (p= 0,045).

Mann-Whitney Test

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Среден брой имплантирани стентове	≤ 45г	61	1,00	1,00	0,61	0,00	2,00	0,045
	> 45г	111	1,23	1,00	0,71	0,00	4,00	

Таблица 22. Сравнение по отношение на среден брой имплантирани стентове.

3.6. Сравнителен анализ между групите по постигнат TIMI III кръвоток в IRA

Процедурният успех, дефиниран по постигнат TIMI III кръвоток в IRA е висок (над 90%) и в двете групи, като не се отчита сигнификантна разлика между тях (p= 0,754) (**Таблица 23).**

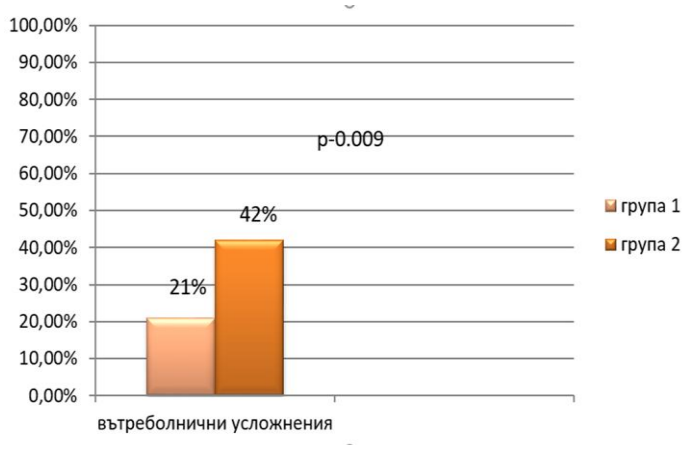
Fisher's Exact Test

TIMI III		**Група**		**Общо**	***p***
		≤ 45 г.	*>45 г.*		
Не	N	5	7	12	0,754
	%	8,6%	6,4%	7,2%	
Да	N	53	102	155	
	%	91,4%	93,6%	92,8%	
Общо	N	58	109	167	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 23. Сравнителен анализ по постигнат TIMI III кръвоток в IRA.

4. Сравнителен анализ между групите по отношение на реализираните вътреболнични усложнения и престой

- Общата честота на реализираните, проследени за целта на анализа вътреболнични усложнения е представена на **фигура 4**. Видимо е, че делът на младите пациенти с развити усложнения е сигнификантно по-нисък (N=13; 21%) от този на по-възрастните (N=47; 42%). Двойно по-висок процент от група 2 имат регистрирано вътреболнично усложнение (p = 0,009).



Фигура 4. Сравнение на честотата на вътреболничните усложнения в двете групи (Fisher's Exact Test).

- **На таблица 24** е представен делът на всяко проследено усложнение в групите по отделно. Най-честите усложнения в група 1 са камерна тахикардия или камерно мъждене (КТ/КМ), при 4,9%, кардиогенен шок – при 4,9%, ресусцитиран сърдечен арест – при 4,9% и постинфарктна ангина – при 4,9%. От друга страна в група 2 с най-висока честота са кардиогенен шок – при 13,5%, последван от сърдечен арест при 11,7% и високостепенен или пълен AV блок или имплантация на постоянен електрокардиостимулатор при 9,0%. Единственото усложнение с по-висока честота сред младите пациенти е постинфарктната ангина (4,9 спрямо 0,0%). Нито един пациент в двете групи не е реализирал реинфаркт в хода на болничния престой.

Вътреболнични усложнения		**Група**		**Общо**
		≤ 45 г.	**>45 г.**	
КТ/КМ	N	3	6	9
	%	4,9%	5,4%	5,2%
AV блок III ст/временен електрокардиостимулатор	N	1	10	11
	%	1,6%	9,0%	6,4%
кардиогенен шок	N	3	15	18
	%	4,9%	13,5%	10,5%
сърдечен арест	N	3	13	16
	%	4,9%	11,7%	9,3%

мех.усложнения	N	0	3	3
	%	0,0%	2,7%	1,8%
постинфарктна ангина	N	3	0	3
	%	4,9%	0,0%	1,7%
реинфаркт	N	0	0	0
	%	0,0%	0,0%	0,0%

Таблица 24. Процентно разпределение на реализираните вътреболнични усложнения в двете групи.

- Сравнение на средната продължителност на вътреболничния престой в двете групи.

Таблица 25 представя липса на сигнификантна разлика в средния болничен престой в дни между двете проследени групи (p=0,204).

Mann-Whitney Test

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Вътреболничен престой/дни/	≤45 г.	61	4,16	4,00	2,20	2,00	16,00	0,204
	>45 г.	108	4,48	3,00	5,81	1,00	60,00	

Таблица 25. Сравнителен анализ на средния болничен престой.

5. Вътреболнична смъртност в двете групи

5.1. Сравнителен анализ на вътреболничната смъртност в двете групи

- Въпреки близо двойно по-нисък процент на смъртност в група 1 сравнено с група 2 (4,9% спрямо 10,8%) не се наблюдава статистическа разлика в този показател (p= 0,190) (**Таблица 26).**

Chi-Square Tests

Смърт		Група		Общо	X^2	df	p
		≤45 г.	>45 г.				
Не	N	58	99	157	1,72	1	0,190
	%	95,1%	89,2%	91,3%			
Да	N	3	12	15			
	%	4,9%	10,8%	8,7%			
Общо	N	61	111	172			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 26. Сравнение на вътреболничната смъртност в двете групи.

При проведена бинарна логистична регресия и референт пациенти ≤ 45г. **OR** за вътреболнична смърт е **2,343**, 95% CI 0,635– 8,651, p = 0,201.

5.2. Оценка на влиянието на фактори като пол, АХ, дислипидемия, ЗД, наличие на >2 РФ, редуцирана ФИЛК, късно представяне на пациента, Килип клас >2, предна локализация на МИ, наличие на МКБ, продължителността на болничния престой върху вътреболничната смъртност за всяка група по отделно.

- При оценка на влиянието на изброените 11 показателя върху вътреболничната смъртност на всички изследвани пациенти се оказва, че два биха могли да имат негативна прогностична стойност в **група 1**– редуцирана ФИЛК <50% (p-0,049) и Килип клас при приемане >2 (p <0,001), а в **група 2**–редуцирана ФИЛК <50% (p<0,001) и Килип клас при приемане >2 (p<0,001), наличие на >2РФ (p-0,039), тоест пациентите с такива характеристики са с по-голяма вероятност да имат летален изход по време на индексната хоспитализация **(Таблица 27)**. При анализ на всеки РФ (АХ, дислипидемия, ЗД) по отделно не е открита взаимовръзка и е изследван показателя - наличие на >2РФ.

Група	**Показател**			смърт		Общо	p
				Не	Да		
≤ 45 г.	**пол**	Мъже	N	54	2	56	0,230
			%	93,1%	66,7%	91,8%	
		Жени	N	4	1	5	
			%	6,9%	33,3%	8,2%	
>45 г.	**пол**	Мъже	N	69	9	78	1,000
			%	69,7%	75,0%	70,3%	
		Жени	N	30	3	33	
			%	30,3%	25,0%	29,7%	

≤ 45 г.	**Време от начало на симтоми**	до 6 ч.	N	41	3	44	0,553
			%	70,7%	100,0%	72,1%	
		над 6 ч.	N	17	0	17	
			%	29,3%	0,0%	27,9%	
>45 г.	**Начало на симтоми**	до 6 ч.	N	59	4	63	0,122
			%	59,6%	33,3%	56,8%	
		над 6 ч.	N	40	8	48	
			%	40,4%	66,7%	43,2%	
≤ 45 г.	**ФИ %**	< 50	N	20	3	23	0,049
			%	34,5%	100%	37,7%	
		≥50	N	38	0	38	
			%	65,5%	0,0%	62,3%	
>45 г.	**ФИ %**	< 50	N	34	11	45	<0,001
			%	34,3%	91,7%	40,5%	
		≥50	N	65	1	66	
			%	65,7%	8,3%	59,5%	
≤ 45 г.	**Килип- клас**	1-2	N	58	0	58	<0,001
			%	100,0%	0,0%	95,1%	
		3-4	N	0	3	3	
			%	0,0%	100,0%	4,9%	
>45 г.	**Килип- клас**	1-2	N	95	0	95	<0,001
			%	96,0%	0,0%	85,6%	
		3-4	N	4	12	16	
			%	4,0%	100,0%	14,4%	
≤ 45 г.	**Брой РФ**	≤2 РФ	N	25	1	26	0,738
			%	43,1%	33,3%	3,3%	
		>2 РФ	N	33	2	35	
			%	56,9%	66,7%	13,1%	
>45 г.	**Брой РФ**	≤2 РФ	N	38	1	39	0,039
			%	38,4%	8,3%	35,1%	
		>2 РФ	N	61	11	72	
			%	61,6%	91,7%	64,9%	
≤ 45 г.	**Локализация на инфаркта**	Преден	N	27	2	29	0,496
			%	46,6%	66,7%	47,5%	
		Друг	N	31	1	32	
			%	53,4%	33,3%	52,5%	

>45 г.	**Локализация на инфаркта**	Преден	N	41	5	46	0,986
			%	41,4%	41,7%	41,4%	
		Друг	N	58	7	65	
			%	58,6%	58,3%	58,6%	
≤ 45 г.	**МКБ**	Не	N	51	3	54	1,000
			%	87,9%	100,0%	88,5%	
		Да	N	7	0	7	
			%	12,1%	0,0%	11,5%	
>45 г.	**МКБ**	Не	N	54	5	59	0,543
			%	54,5%	41,7%	53,2%	
		Да	N	45	7	52	
			%	45,5%	58,3%	46,8%	

Таблица 27. Определяне на фактори, имащи отношение към летален изход по време на индексната хоспитализация за всяка група по отделно (Fisher's Exact Test). (Унивариантен анализ)

- При проведена бинарна логистична регресия за количествена оценка степента на въздействие на факторите върху смъртността е определено отношението на шансовете (OR- odds ratio) за факторите със значимо влияние (**таблици 28 и 29**).

	Фактор	OR	95% CI		p
≤45 г.	Килип клас 3-4	-	-	-	-
	ФИ < 50%	13,146	0,647	267,054	0,03

Таблица 28. Отношение на шансовете за факторите с негативна прогностична стойност по отношение на показателя- вътреболнична смърт в група 1.

Забележка: Всички пациенти в група 1 с Килип клас- 3-4 са починали по време на индексната хоспитализация и те са съставлявали 100% от починалите.

	Фактор	OR	95% CI		p
>45 г.	Килип клас 3-4	-	-	-	-
	ФИ < 50%	21,029	2,604	169.810	0,001
	Брой рискови фактори (> 2)	6,852	0,850	55,226	0,070
	Време от начало на симтоми (над 6 ч.)	2,950	0,832	10,458	0,094

Таблица 29. Отношение на шансовете за факторите с негативна прогностична стойност по отношение на показателя- вътреболнична смърт в група 2.

Забележка: Всички починали пациенти (12) в група 2 са с Килип клас- 3-4 и е нямало такива с Килип клас 1-2. Четирима, класифицирани като Килип 3-4 не са имали летален изход. Статистическия метод не позволява въвеждане на клетка със стойност 0 за количествена оценка степента на въздействието.

Килип клас 3-4 и в двете групи има явен рисков характер, по-изразен в група 1.

- Не се установява сигнификантна връзка между по-продължителния болничен престой и леталния изход по време на индексната хоспитализация в нито една от възрастовите групи (**Таблица 30**).

Група	Показател		N	вътреб.престой				p
				Mean	SD	Min	Max	
≤45 г.	смърт	Не	58	3,88	1,39	2,00	9,00	n/a
		Да	3	9,67	6,51	3,00	16,00	
>45 г.	смърт	Не	99	3,83	1,91	1,00	12,00	0,167
		Да	10	10,50	17,86	0,00	60,00	

Таблица 30. Влияние на продължителността на болничния престой върху вътреболничната смъртност.

6. Проследяване на първа и втора година

Проследяването на всеки пациент, без настъпил летален изход по време на индексната хоспитализация е проведено в края на първата и втората година от датата на изписване, а за пациентите с летален изход до датата на настъпването му. При двама пациента от група 2 липсват данни, поради което са отпаднали от проследяването.

6.1. Сравнителен анализ по отношение на смъртност по всяка причина на първа и втора година

Предвид факта, че не винаги е възможно определяне на точната причина за смъртта, настъпила след дехоспитализацията в голям брой от

случаите (сърдечна или несърдечна) е анализирана смъртността по всяка причина.

- В рамките на първата година от индексното събитие се регистрира сигнификантна разлика между групите по показателя смърт по всяка причина (3,4% спрямо 13,3%; p-0,044), а за двугодишен период значимостта е по-изразена предвид факта, че няма летален изход в група 1 (p-0,021). **(табл. 31 и 32).**
- Независимо от дефинирането на проследявания показател смъртта е била сърдечно- съдова и в двата случая на група 1.

Chi-Square Tests

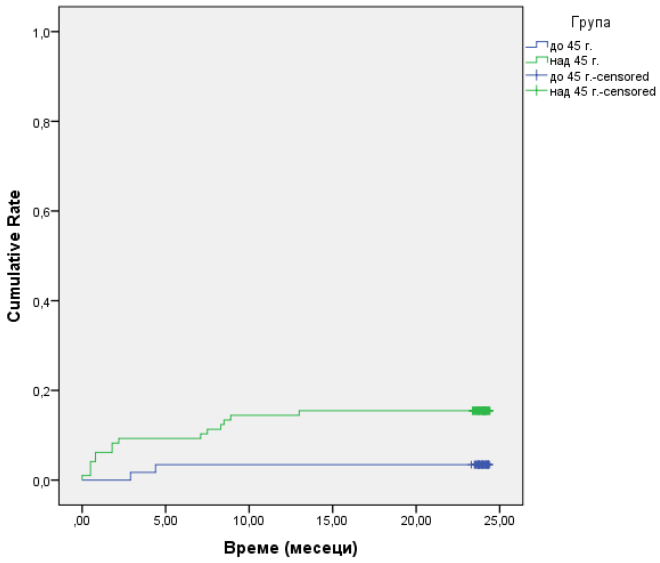
Смърт по всяка причина до 1 год.		Група		Общо	p
		≤ 45 г.	> 45 г.		
Не	N	56	85	141	0,044
	%	96,6%	86,7%	90,4%	
Да	N	2	13	15	
	%	3,4%	13,3%	9,6%	
Общо	N	58	98	156	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 31. Сравнителен анализ по показателя смърт по всяка причина на първата година.

Смърт по всяка причина до 2 година		Група		Общо	p
		≤ 45 г.	> 45 г.		
Не	N	56	82	138	0,021
	%	96,6%	84,5%	89,0%	
Да	N	2	15	17	
	%	3,4%	15,5%	11,0%	
Общо	N	58	97	155	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 32. Сравнителен анализ по показателя смърт по всяка причина до края на проследяването.

- **На фигура 5** са представени кривите на Каплан- Майер за кумулативна честота на смърт по всяка причина. Кривата за група 1 показва пик в първите месеци след индексното събитие, след което до края на втората година е с вид на константа. Кривата за група 2 показва дивергенция спрямо тази на група 1 до първите месеци на втората година, след което също е с вид на константа.



Фигура 5. Kaplan–Meier криви за смърт по всяка причина, стратифицирана по възраст.

6.2. Сравнителен анализ по отношение на настъпили нежелани сърдечно-съдови събития (MACE) на първата и втората година

- Събрани са данни относно смърт по всяка причина; рекурентен МИ; нефатален инсулт; рехоспитализация по повод СН; непланирана реваскуларизация; рецидив на стенокардна симптоматика, налагащ хоспитализация. Съвкупността от тези нежелани сърдено-съдови събития е дефинирана като MACE.

- Пациентите с настъпило поне 1 събитие са по-малко от броя на събитията, тъй като при някои има настъпили >1 MACE.

- На таблица 33 е посочена честотата на всяко нежелано събитие за двете групи до края на първата година. Единствено по отношение на събитието смърт по всяка причина честотата е сигнификантно по-ниска при младите пациенти. За останалите, включително съвкупност от MACE не съществува сигнификантност. Най-честите събития при млади са рецидив на стенокардия при 19,6%; рехоспитализация по повод СН при 7,1% и непланирана реваскуларизация при 5,4%, като по отношение на първите две се наблюдава дори по-висока честота отколкото в група 2.

MACE на 1 година		Група		Общо	p
		≤45 г.	>45 г.		
смърт по всяка причина до 1 год.	N	2	13	15	0,044
	%	3,4%	13,3%	9,6%	
рекурентен МИ	N	1	3	4	0,650
	%	1,8%	3,6%	2,9%	
нефатален инсулт	N	0	0	0	n/a
	%	0,0%	0,0%	0,0%	
рехоспитализация по повод СН	N	4	5	9	0,741
	%	**7,1%**	5,9%	6,4%	
непланирана реваскуларизация	N	3	10	13	0,198
	%	**5,4%**	11,8%	9,2%	
рецидив на стенокардия	N	11	14	25	0,652
	%	**19,6%**	16,7%	17,9%	
пациенти с MACE	N	17	34	51	0,461
	%	29,3%	35,1%	32,9%	

Таблица 33. Честота на MACE в двете групи за първата година.

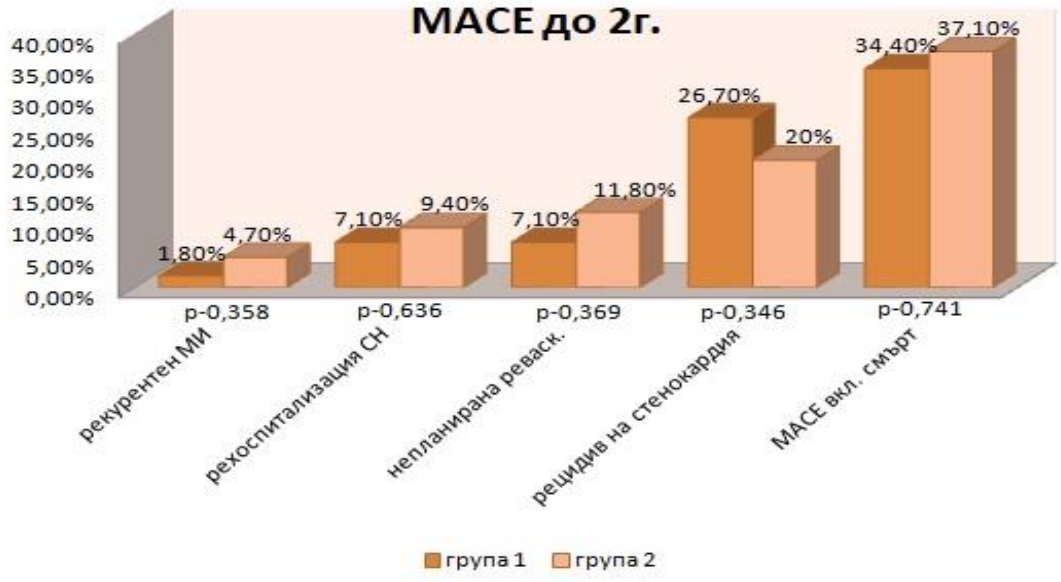
- **Таблица 34** представя честотата на MACE за 2 година. MACE с най-висока честота и в двете групи е рецидив на стенокардия, като при младите е с по-висока честота. В група 1 не е имало летален изход в този период. Не се регистрира сигнификантна разлика между съвкупността от MACE в двете групи (8,9% спрямо 10,7%; p=0,57).

- През целия период на проследяване не е имало нито един пациент с нефатален мозъчен инсулт.

MACE на 2 година		Група		Общо
		≤ 45 г.	>45 г.	
непланирана реваскуларизация	N	1	0	1
	%	1,8%	0,0%	0,7%
рекурентен МИ	N	0	1	1
	%	0,0%	1,2%	0,7%
рехоспитализация за СН	N	0	3	3
	%	0,0%	3,6%	2,1%
рецидив на стенокардия	N	4	3	7
	%	**7,1%**	3,6%	5,0%
смърт по всяка причина	N	0	2	2
	%	0,0%	2,4%	1,4%
пациенти с MACE	N	5	9	14
	%	8,9%	10,7%	10,0%

Таблица 34. Честота на MACE в двете групи за втората година.

- **Фигура 6** представя честотата на MACE за целия период на проследяване и сравнение в групите, без да е включено събитието смъртност, разгледано по-горе. Видни са сходни честоти в групите, без сигнификантна разлика за нито едно събитие, включително съвкупността от събития.



Фигура 6. Сравнение между групите по отношение MACE за целия период (2 години)

- При проведена бинарна логистична регресия с референт – пациенти ≤45г. за определяне ролята на възрастта за настъпване на неблагоприятно събитие се оказва, че напредналата възраст (>45г.) е фактор за настъпване на летален изход по всяка причина до края на първата година с гранична сигнификантност (p-0,062; OR 4,282: 95% CI, 0,931-19,706), а за двугодишен период влиянието е още по-изразено (p-0,035; OR 5.060: 95% CI, 1,113- 22,995). Съответно младата възраст е предиктор за по-добра прогноза по отношение на смъртност за периода на проследяване. Възрастта няма предиктивна стойност за настъпване на нито едно от останалите събития, вкл. съвкупността от MACE (**Таблица 35).**

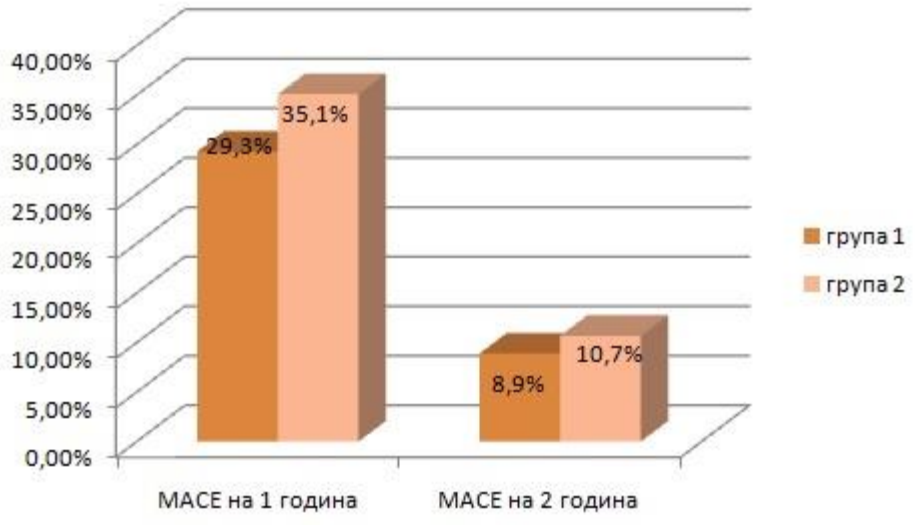
Зависима променлива/ нежелано събитие	Фактор	OR	95% CI		p
смърт по всяка причина до 1 год.	Възраст над 45 г.	4,282	0,931	19,706	0,062
рекурентен МИ	Възраст над 45 г.	2,037	0,207	20,094	0,542
рехоспитализация по повод СН	Възраст над 45 г.	0,813	0,208	3,167	0,765
Непланирана реваскуларизация	Възраст над 45 г.	2,356	0,618	8,972	0,209
рецидив на стенокардия	Възраст над 45 г.	0,818	0,341	1,961	0,653
MACE до 1 година	Възраст над 45 г.	1,140	0,577	2,253	0,706
MACE до 2 година	Възраст над 45 г.	1,208	0,383	3,812	0,747
смърт по всяка причина до 2 год.	Възраст над 45 г.	5,060	1,113	22.995	0.035

Таблица 35. Бинарна логистична регресия. Отношение на шансовете за настъпване на събитие в зависимост от възрастта.

OR – отношение на шансовете

95% CI – 95% доверителен интервал

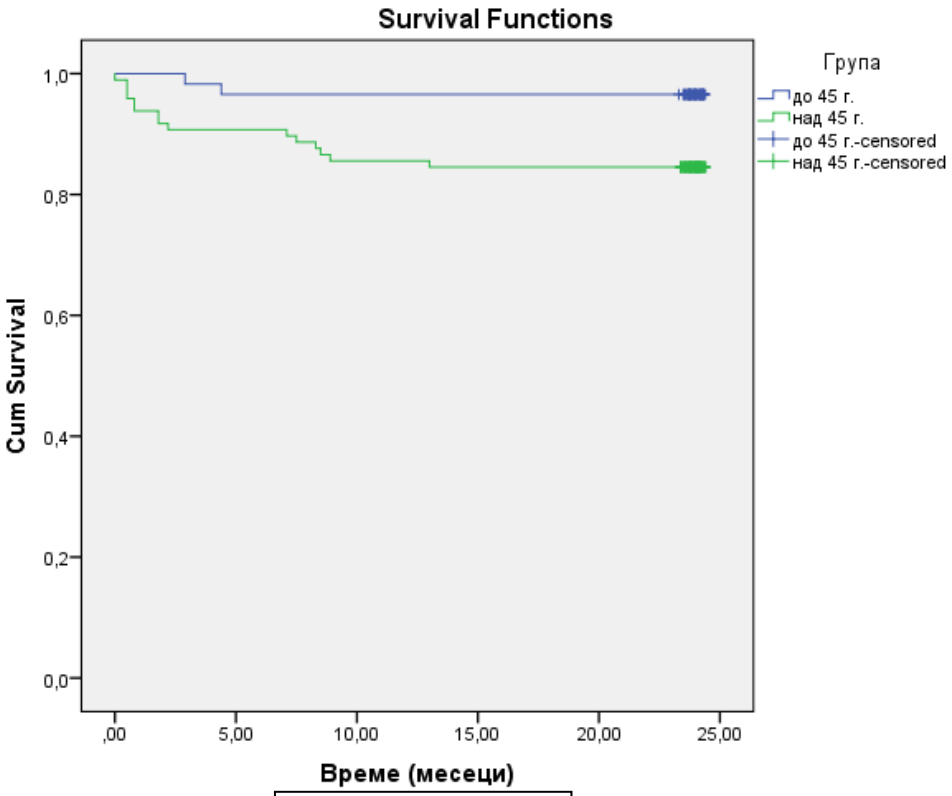
- Няма съществена разлика между двете групи по отношение на дела пациенти с настъпило поне 1 MACE нито на първата, нито на втората година **(Фиг. 7)**.



- **Фигура 7.** Определяне на делът на пациенти във всяка група с настъпило поне едно MACE.

6.3. Сравнителен анализ по отношение на преживяемост и преживяемост без MACE на първата и втората година

- **На фигура 8** са представени кривите на Каплан-Майер за кумулативна честота на преживяемост за двете групи за 24 месеца. Наблюдава се начална дивергенция на кривите по-отношение на този показател и според Log RankTest, p=0.043, индициращ сигнификантно по-добра прогноза за група 1 по отношение на преживяемост.

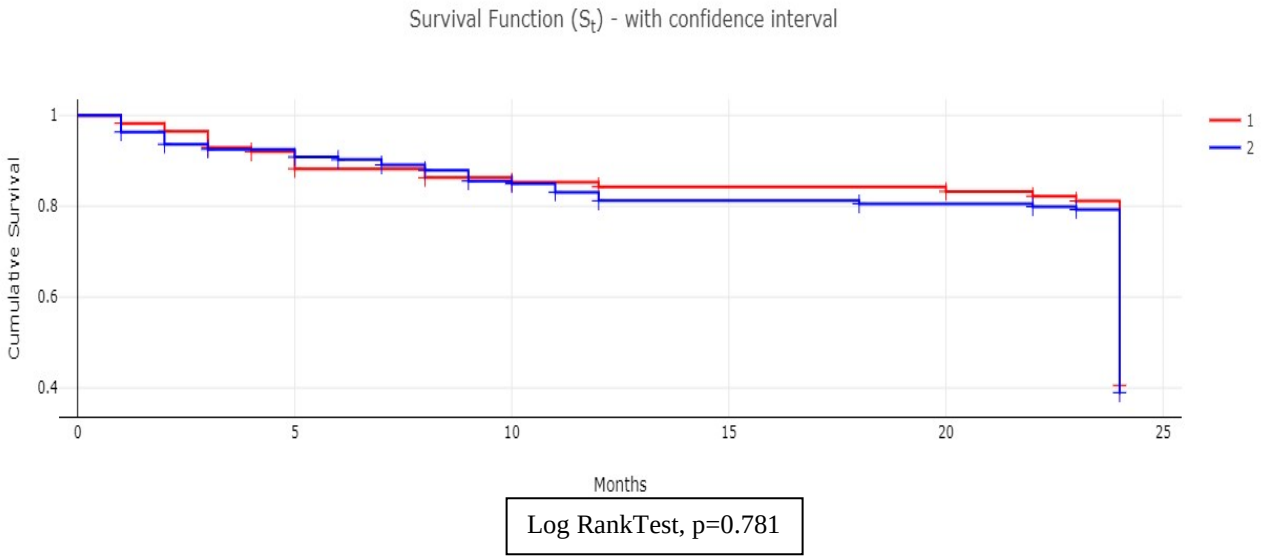


Фигура 8. Kaplan–Meier криви за кумулативна преживяемост, стратифицирана по възраст до 24 месец.

- По отношение на преживяемостта сигнификантно по-благоприятна прогноза имат младите пациенти до края на първата година, като тенденцията е запазва до края на проследяването (**Таблица 36).**
- По отношение на преживяемост без MACE в групите до края на първата година делът в младата група е по-висок, но без това да е значимо, същата тенденция се запазва и до края на втората година на проследяване (81,1% спрямо 79,2%; log- rank test, **p- 0,781**) – **Таблица 36 и фигура 9.**

Група	Преживяемост (%)		Преживяемост без MACE (%)	
	До 1 година	До 2 година	До 1 година	До 2 година
≤ 45 г.	96,6	96,6	84,2	81,1
>45 г.	88,6	86,6	81,2	79,2

Таблица 36. Преживяемост и преживяемост без MACE.



Фигура 9. Kaplan–Meier криви за кумулативна преживяемост без MACE.

6.4. Оценка на влиянието на фактори като пол, АХ, дислипидемия, ЗД, наличие на >2 РФ, редуцирана ФИЛК, късно представяне на пациента, Килип клас >2, локализация на инфаркта, наличие на МКБ, продължителност на болничния престой върху смъртността по всяка причина до 2 година за всяка група по отделно (Унивариантен анализ)

- При оценка на влиянието на изброените фактори върху смъртността до края на 2 година от индексното събитие на всички изследвани пациенти се оказва, че в **група 1** за нито за един не би могло да се твърди, че има негативна прогностична стойност по отношение на проследения показател, а за **група 2** прогностични фактори с негативно влияние са Килип клас при приемане >2 (p - 0,007), наличие на МКБ (p- 0,019) и по-продължителен болничен престой (p - 0,021), тоест пациентите с такива характеристики са с по-голяма вероятност да имат летален изход до края на 2 година от индексното събитие **(Таблица 37 и 38)**.

Група	**Показател**		смърт по всяка причина до 2 г. год.		Общо	p
			Не	Да		
≤ 45 г.	**пол**	Мъже	92,9%(N 52)	100,0%(N 2)	93,1%(N 54)	1,000
		Жени	7,1% (N 4)	0,0% (N 0)	6,9% (N 4)	
>45 г.	**пол**	Мъже	68,2% (N 58)	76,9% (N 10)	69,4% (N 68)	0,517
		Жени	31,8% (N 27)	23,1% (N 3)	30,6%(N 30)	
≤ 45 г.	**Брой РФ**	≤2 РФ	42,9%(N 24)	50,0%(N 1)	43,1%(N 25)	0,818
		>2 РФ	57,1%(N 32)	50,0%(N 1)	56,9%(N 33)	
>45 г.	**Брой РФ**	≤2 РФ	39,8%(N 33)	26,7%(N 4)	37,8%(N 37)	0,340
		>2 РФ	60,2%(N 50)	73,3%(N 11)	62,2%(N 61)	
≤ 45 г.	**Време от начало на симтоми**	до 6 ч.	71,4%(N 40)	50,0%(N 1)	70,7%(N 41)	0,504
		над 6 ч.	28,6%(N 16)	50,0%(N 1)	29,3%(N 17)	
>45 г.	**Време от начало на симтоми**	до 6 ч.	61,2%(N 52)	53,8%(N 7)	60,2%(N 59)	0,762
		над 6 ч.	38,8%(N 33)	46,2%(N 6)	39,8%(N 39)	
≤ 45 г.	**ФИ%**	<50	33,9%(N 19)	50,0%(N 1)	34,5%(N 20)	0,638
		≥50	66,1%(N 37)	50,0%(N 1)	65,5%(N 38)	
>45 г.	**ФИ%**	<50	31,3%(N 26)	53,3%(N 8)	34,7%(N 34)	0,175
		≥50	68,7%(N 57)	46,7%(N 7)	65,3%(N 64)	
≤ 45 г.	**Килип-клас**	1-2	100,0%(N 56)	100,0%(N 2)	100,0%(N 58)	n/a
>45 г.	**Килип-клас**	1-2	98,8%(N 82)	80,0%(N 12)	95,9%(N 94)	0,007
		3-4	1,2%(N 1)	20,0%(N 3)	4,1%(N 4)	
≤ 45 г.	**Локализация на МИ**	Преден	44,6%(N 25)	50,0%(N 1)	44,8%(N 26)	0,881
		Друг	55,4%(N 31)	50,0%(N 1)	55,2%(N 32)	
>45 г.	**Локализация на МИ**	Преден	38,6%(N 32)	53,3%(N 8)	40,8%(N 40)	0,284
		Друг	61,4%(N 51)	46,7%(N 7)	59,2%(N 58)	
≤ 45 г.	**МКБ**	Не	87,5%(N 49)	100,0%(N 2)	87,9%(N 51)	1,000
		Да	12,5%(N 7)	0,0%(N 0)	12,1%(N 7)	
>45 г.	**МКБ**	Не	59,0%(N 49)	26,7%(N 4)	54,1%(N 53)	0,019
		Да	41,0%(N 34)	73,3%(N 11)	45,9%(N 45)	

Таблица 37. Анализ на влиянието на качествени променливи върху смъртност до края на проследяването при пациентите в двете групи.

Група	Показател		N	вътреб.престой				p
				Mean	SD	Min	Max	
≤ 45 г.	смърт по всяка причина до 2 год.	Не	56	3,86	1,38	2,00	9,00	n/a
		Да	2	4,50	2,12	3,00	6,00	
> 45 г.	смърт по всяка причина до 2 год.	Не	83	3,58	1,45	1,00	10,00	0,021
		Да	15	5,62	3,28	3,00	12,00	

Таблица 38. Анализ на влиянието на продължителност на болничния престой върху смъртност до края на проследяването при пациентите в двете групи.

- При проведена бинарна логистична регресия за количествена оценка степента на въздействие на факторите върху смъртността е определено отношението на шансовете (OR - odds ratio) за факторите със значимо влияние (**Таблица 39**).

Група	Фактор	OR	95% CI		p
> 45 г.	Килип > 2	20,500	1,969	213,430	0,011
	МКБ	4,762	1,221	18,564	0,025

Таблица 39. Отношение на шансовете за факторите с негативна прогностична стойност по отношение на показателя - двугодишна смъртност в група 2.

6.5. Оценка на влиянието на фактори като пол, АХ, дислипидемия, ЗД, наличие на >2 РФ, редуцирана ФИЛК, късно представяне на пациента, Килип клас >2, предна локализация на инфаркта, наличие на МКБ, продължителност на болничния престой върху вероятността за настъпване на MACE до 2 година за всяка група по отделно (унивариантен анализ).

- При оценка на влиянието на изброените фактори върху вероятността за настъпване на MACE до края на 2 година от индексното

събитие на всички изследвани пациенти се оказва, че за **група 1** негативна прогностична стойност имат редуцирана ФИЛК < 50% (p - 0,027), предна локализация на МИ (p - 0,025) и наличие на >2 РФ (0,021), а за **група** 2 прогностични фактори с негативно влияние са редуцирана ФИЛК (p- 0,003), предна локализация на МИ (p - 0,006) и с гранична сигнификантност наличие на МКБ (p - 0,090), тоест пациентите с такива характеристики са с по-голяма вероятност да реализират поне 1 нежелано събитие до края на 2 година от проследяването. Не се установява сигнификантна зависимост между продължителността на болничния престой и вероятността за MACE в нито една от двете групи **(Таблица 40 и 41).**

Група	**Показател**			MACE до 2 година		Общо	p
				Не	Да		
≤ 45 г.	**пол**	Мъже	%(N)	94,7%(N 36)	90,0%(N 18)	93,1%(N 54)	0,602
		Жени	%(N)	5,3%(N 2)	10,0%(N 2)	6,9%(N 4)	
>45 г.	**пол**	Мъже	%(N)	65,0%(N 39)	77,8%(N 28)	69,8%(N 67)	0,252
		Жени	%(N)	35,0%(N 21)	22,2%(N 8)	30,2%(N 29)	
≤ 45 г.	**Брой РФ**	≤ 2РФ	%(N)	55,3%(N 21)	20,0%(N 4)	43,1%(N 25)	0,021
		>2РФ	%(N)	44,7%(N 17)	80,0%(N 16)	56,9%(N 33)	
>45 г.	**Брой РФ**	≤ 2РФ	%(N)	35,0%(N 21)	47,2%(N 17)	39,6 %(N 38)	0,237
		>2РФ	%(N)	65,0%(N 39)	52,8%(N 19)	60,4%(N 58)	
≤ 45 г.	**Време от начало на симтоми**	до 6 ч.	%(N)	68,4%(N 26)	75,0%(N 15)	70,7%(N 41)	0,764
		над 6 ч.	%(N)	31,6%(N 12)	25,0%(N 5)	29,3%(N 17)	
> 45 г.	**Време от начало на симтоми**	до 6 ч.	%(N)	58,3%(N 35)	61,1%(N 22)	59,4%(N 57)	0,833
		над 6 ч.	%(N)	41,7%(N 25)	38,9%(N 14)	40,6%(N 39)	
≤ 45 г.	**ФИ%**	<50%	%(N)	23,7%(N 9)	55,0%(N 11)	34,5%(N 20)	0,017
		≥50	%(N)	76,3%(N 29)	45,0%(N 9)	65,5%(N 38)	
> 45 г.	**ФИ%**	<50%	%(N)	23,3%(N 14)	52,8%(N 19)	34,4%(N 33)	0,003
		≥50	%(N)	76,7%(N 46)	47,2%(N 17)	65,6%(N 63)	
≤ 45 г.	**Килип- клас**	1-2	%(N)	100,0%(N 38)	100,0%(N 20)	100,0%(N 58)	n/a
>45 г.	**Килип- клас**	1-2	%(N)	98,3%(N 59)	91,7%(N 33)	95,8%(N 92)	0,147
		3-4	%(N)	1,7%(N 1)	8,3%(N 3)	4,2%(N 4)	
≤ 45 г.	**Локализация на МИ**	Преден	%(N)	34,2%(N 13)	65,0%(N 13)	44,8%(N 26)	0,025
		Друг	%(N)	65,8%(N 25)	35,0%(N 7)	55,2%(N 32)	

> 45 г.	**Локализация на МИ**	Преден	%(N)	30,0%(N 18)	58,3%(N 21)	40,6%(N 39)	0,006
		Друг	%(N)	70,0%(N 42)	41,7%(N 15)	59,4%(N 57)	
≤ 45 г.	**МКБ**	Не	%(N)	89,5%(N 34)	85,0%(N 17)	87,9%(N 51)	0,683
		Да	%(N)	10,5%(N 4)	15,0%(N 3)	12,1%(N 7)	
> 45 г.	**МКБ**	Не	%(N)	61,7%(N 37)	41,7%(N 15)	54,2%(N 52)	0,090
		Да	%(N)	38,3%(N 23)	58,3%(N 21)	45,8%(N 44)	

Таблица 40. Анализ на влиянието на качествени променливи върху MACE до края на проследяването при пациентите в двете групи.

Група	Показател		N	вътреб.престой				p
				Mean	SD	Min	Max	
≤45 г.	MACE до 2 година	Не	38	3,79	1,45	2,00	9,00	0,406
		Да	20	4,05	1,28	3,00	7,00	
>45 г.	MACE до 2 година	Не	60	3,53	1,28	2,00	8,00	0,107
		Да	36	4,42	2,56	2,00	12,00	

Таблица 41. Анализ на влиянието на продължителност на болничния престой върху MACE до края на проследяването при пациентите в двете групи.

- При проведена бинарна логистична регресия за количествена оценка степента на въздействие на факторите върху смъртността е определено отношението на шансовете (OR) за факторите със значимо влияние в група 1 и група 2 (**Таблица 42 и 43**).

Група	**Фактор**	OR	95% CI		p
< 45 г.	ФИ < 50%	3,938	1,240	12,507	0,020
	Предна локализация на МИ	3,571	1,145	11,137	0,028
	> 2РФ	4.941	1.389	17.570	0.013

Таблица 42. Отношение на шансовете за факторите с негативна прогностична стойност по отношение на показателя- MACE за 2 години в **група 1**.

Група	**Фактор**	OR	95% CI		p
> 45 г.	ФИ < 50%	3,672	1,513	8,912	0,004
	Предна локализация на МИ	3,266	1,378	7,739	0,007
	МКБ	2,252	0,970	5,230	0,059

Таблица 43. Отношение на шансовете за факторите с негативна прогностична стойност по отношение на показателя- MACE за 2 години в **група 2**.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

Честотата на ОМИ при млади пациенти е относително ниска. Тя варира между 2 и 10% (Zimmerman и съавт., 1995; Doughty и съавт., 2002; Fournier и съавт., 2004). Въпреки това, McGill и съавт. (2000) докладват неочаквано висока честота на коронарна артериална болест, открита на аутопсионни серии при мъже под 35г., като при 20% са описани напреднали коронарни лезии. Мнозинството от автори определят прогнозата при млади пациенти с ОМИ като релативно благоприятна, в сравнение с тази при по-възрастните, като вътреболничната смъртност е между 0,7 и 7% (Barbash и съавт., 1995; Rosengren и съавт., 2006; Chua и съавт., 2010; AzinAlizadehasl и съавт., 2010). При по-дългосрочно проследяване, обаче се наблюдава тревожен спад на преживяемостта сред младите, преживели МИ като смъртността достига 15% при седем годишно проследяване (Zimmerman и съавт., 1995) и 25-29% при 15-годишно (Awad-Elkarim и съавт., 2003; Fournier и съавт., 2004).

Въпреки докладваните относително ниска честота и благоприятна прогноза, интересът към ОМИ при млади пациенти нараства предвид факта, че заболяването може да доведе както до инвалидизация, неработоспособност и смърт в „разцвета" на живота, така и до тежки социално- икономически и психологически последствия върху пациента и семейството му и икономически върху държавата.

Младите пациенти с МИ имат различен демографски, клиничен, рисков, ангиографски профил и различна прогноза в сравнение с възрастните пациенти и вероятно дефинирането им би имало полза за по-доброто познаване на тази група пациенти с оглед подобрена първична и вторична профилактика, разработване на програми с цел информираност

на населението, по-ранно диагностициране и по-навременно и ефективно лечение.

Югоизточна Европа е регион с висока заболеваемост и смъртност в резултат на ССЗ. Въпреки това в литературата липсват достатъчно данни, засягащи характеристиките на младите пациенти с МИ.

Целта на настоящето ретроспективно проучване е определяне на особеностите в профила на младите пациенти с МИ, сравнението им с този на по-възрастна група, като при всички е проведена селективна коронарна артериография, и резултатите са заимствани от рутинната практика във високообемен референтен център в България.

1. Демографска характеристика

Нашите резултати показват, че средната възраст на пациентите в група 1 е 39,74±4,97 години (при определени граници от 18г. до 45г., вкл.), а на пациентите в група 2 е 67,21±10,18 години (при липса на горна граница). При преглед на литературата, в големи проучвания с дефинирани същите възрастови граници на двете групи се откриват съответствия с получените резултати. Morillas и съавт. (2002) посочват средна възраст на младите си пациенти от 40,06г, а на по-възрастните от 67,3г.; Lv и съавт. (2021) съответно - 39,95г. и 65,06г., а Chen и съавт. (1995) съответно 39г. и 66г. Не установяваме тенденция за по-ранно представяне на проследените от нас пациенти, сравнено с докладваните до момента данни.

Относно половото разпределение наблюдаваме абсолютен превес на мъжкия пол в група 1 - 91,8% мъже, спрямо 8,2% жени (p= 0,001). Тези данни са в съответствие с наличните в литературата, като при пациенти с ОМИ до 45г. Lei и Bin (2019) посочват честоти от 67,5% до 94,8% в полза на мъжкия пол. В група 2 също мъжкият пол сигнификантно преобладава, но с намаляващо съотношение спрямо женския, сравнено с група 1 (70,3% спрямо 29,7%). В мнозинството проучвания със сходен дизайн

процентното отношение в полза на мъжкия пол е по-голямо при по-младите групи пациенти (Hoit и съавт., 1986; Morillas и съавт., 2002; Jing и съавт., 2016). Нагледно тази тенденция е представена в Euroheart acute coronary syndrome survey, където става ясно, че с всяка възрастова декада делът на жените с ОМИ постепенно нараства от 17,5% в групата под 55г. до 56,2 в групата над 85г. (Rosengren и съавт., 2006). Тази тенденция вероятно се обяснява до голяма степен с известната протективна роля на естрогените преди настъпване на менопауза. Според Alshahrani и съавт. (2013) преобладаването на мъжкия пол при младите пациенти с ОМИ е една от вероятните причини за закъснение в лечението на млади жени, представящи се с ОМИ.

2. Рискови фактори

Въпреки различния рисков профил при млади пациенти с ОМИ се оказва, че те имат същите традиционни за ИБС РФ както възрастните пациенти. Метанализ от 8 RCT посочва, че в сравнение на по-възрастните пациенти, младите пациенти с ОМИ имат по-висока честота на тютюнопушене, затлъстяване и фамилност. От друга страна са с по-ниска честота на АХ и ЗД, а относно дислипидемията липсва сигнификантна разлика (Lei и Bin, 2019). При обзор на литературните данни Shah и съавт. (2016) посочват по-висока честа на МИ, особено при млади пациенти, които имат и нетрадиционни за атерогенеза РФ като употребата на кокаин, спонтанна коронарна артериална дисекация, болест на Kawasaki, фактор V Leiden, ниски нива на естроген и прием на орални контрацептиви при млади жени.

В резултатите от настоящето проучване са изнесени данни, засягащи традиционните РФ, включително злоупотреба с наркотици, тъй като няма доказателства при нито един пациент да е бил наличен някой от останалите, по-редки РФ. Наблюдава се особено висока честота на

пациенти и в двете групи със съвкупност на ≥ 2 РФ- съответно 83,6% в група 1 и 92,8% в група 2 като няма сигнификантна разлика между групите. За отбелязване е, че над половината (57,4%) от проследените млади пациенти са имали 3 или повече РФ.

Наблюдават се сигнификантни разлики в двете групи по отношение на 3 РФ - тютюнопушене, АХ и обезитас и гранична сигнификантност за ЗД.

Преобладаващи РФ в цялата проследена популация пациенти са мъжкия пол (77,9%), АХ (84,3%) и дислипидемията (88,3%). Като изключим мъжкия пол като превалиращ и разгледан по-горе РФ в група 1 най-висок дял заемат дислипидемията (при 88,5% от пациентите), АХ (70,5%) и тютюнопушенето (55,7%), последван от фамилната анамнеза (27,9%). В група 2 най-висока честота заема АХ (91,9%), последван от дислипидемия (88,3%) и обезитас (31,5%).

Според INTERHEART study именно тютюнопушенето, АХ, абнормния липиден профил и ЗД имат най-висок релативен ефект върху риска от МИ, изчислен чрез OR и PAR (population attributable risks), като този риск е по-изразен при пациенти под 40г., в сравнение с по-възрастните. Съвкупността от девет РФ води до сигнификантно по-висок PAR ($p<0,0001$) за МИ при младите, в сравнение с възрастните (Yusuf и съавт., 2004).

Въпреки, че не се открива сигнификантна разлика в честотата на дислипидемия в двете групи ($p=0,963$) прави впечатление изключително високата честота на този РФ и в двете групи. Реално тази честота е по-висока отколкото се съобщава в сходни проучвания (Chua и съавт. 2010; Yandrapalli и съавт., 2019; Lv и съавт., 2021). Възможни причини за това несъответствие могат да бъдат разнообразието от дефинирани граници за „дислипидемия", генетични фактори, нездравословни поведенчески навици и подценяване на първичната профилактика у нас.

Въпреки противоречивите данни относно ролята на дислипидемията като РФ, особено при млади пациенти, Lei и Bin (2019) в мета-анализ на RCT го определят, като основен РФ и особено високите серумни нива на LDL холестерола. В съответствие с получените в нашата популация резултати, не е доказана статистическа разлика по отношение на този РФ между възрастовите групи. И въпреки това те констатират, че младите пациенти с ОМИ имат по-високи нива на серумни триглицериди, LDL и общ холестерол и по-ниски серумни нива на HDL в сравнение с по-възрастните пациенти с ОМИ. Тези факти подкрепят необходимостта от ранно идентифициране на дислипидемия в по-млада възраст, корекция на липидния профил и повишено внимание по отношение на серумните нива на HDL холестерола.

Регистрираната висока честота на дислипидемия в проучваната популация все пак е в съответствие с докладваната от Chan и съавт. (2006), които съобщават честота на дислипидемията в тяхната популация от млади пациенти с ОМИ, достигаща 86% и за отбелязване – сигнификантно по-висока от тази при пациентите над 45г. Авторите подчертават нуждата от ранно диагностициране и лечение на дислипидемията чрез промяна в начина на живот и фармакологична терапия, като доказана мярка за редукция на нивото на ССЗ особено при младата популация, която изходно се приема като такава с нисък риск и първичната профилактика се подценява.

АХ е също с висок дял и в двете групи от настоящия анализ, достигайки нива от 70,5% от пациентите в група 1 и 91,9% от пациентите в група 2 ($p < 0,001$). В съответствие с нашите резултати, според повечето автори АХ и ЗД са приоритетни за пациентите в по-напреднала възраст (Zimmerman и съавт., 1995; Doughty и съавт., 2002; Chen и съавт., 2014) и въпреки това, според Anderson и съавт. (2008) коригираният относителен риск за този РФ е по-висок при млади пациенти по отношение на

клиничния изход. Ето защо ранната диагностика на АХ и нейното лечение при млади индивиди не са за неглижиране с оглед намаляване на честотата на ОМИ при тях.

Относно наличието на ЗД сходно на горецитираните проучвания се наблюдава по-висока честота в група 2 с гранична сигнификантност.

Други РФ, освен АХ, при които наблюдаваме сигнификантна разлика между групите са тютюнопушенето, превалиращо при младите пациенти (55,7% с/у 28,8%; p= 0,001) и обезитас (16,4% vs. 31,5%; p= 0,031), който напротив е по-слабо представен при тях.

Тютюнопушенето заслужава особено внимание, тъй като по литературни данни изглежда е основен сигнификантно преобладаващ коригируем РФ в младата популация пациенти с ОМИ в сравнителни анализи (Zimmerman и съавт., 1995; Lei и Bin, 2019; Yandrapalli и съавт., 2019; Lv и съавт., 2021). Повече от половината от пациентите в група 1 са дефинирани като пушачи (55,7%), като резултатите се доближават до тези, изнесените от ретроспективен кохортен анализ на млади пациенти с инфаркт, проведен в САЩ, като 56,8% от тях са се презентирали с този РФ (Yandrapalli и съавт., 2019). По-голямата част от проучванията посочват дори по-висок процент на тютюнопушене при млади хора с остър коронарен синдром, вариращ от 62 до 90% (Uhl и Farrell, 1983; Wolfe и Vacek., 1988; Zimmerman и съавт., 1995; Chan и съавт., 2006; Alizadehasl и съавт., 2010).

Тютюнопушенето, като традиционен РФ, може да има множество механизми в развитието на коронарната артериална болест: то играе роля не само в атерогенезата, увеличавайки риска от ранни коронарни инциденти, но също и в тромбогенезата и по-изразената тенденция за коронарен вазоспазъм. Тютюнопушенето, освен това причинява ендотелна дисфункция, като повишава агрегацията на тромбоцитите и вискозитета на

кръвта. Тези механизми могат частично да обяснят високата честота на NOCD, установена при млади пушачи с ОМИ (Morillas и съавт., 2002).

Значението от редукцията на честотата на тютюнопушенето при младите се подчертава и от наблюдаваната от Anderson и съавт. (2008) в проучването VALIANT сигнификантна взаимовръзка между възрастта и тютюнопушенето и възрастта и АХ по отношение на прогнозата. Коригираният относителен риск дължащ се на тези фактори е най-изразен при млади пациенти. От тях само тютюнопушенето е преобладаващо при млади пациенти и е свързано с по-голям риск от събития след ОМИ при тези пациенти в сравнение с по-възрастните. Рискът, дължащ се на тютюнопушенето, намалява с възрастта.

Друг РФ, по отношение на който се открива статистическа разлика в двете групи е обезитеса, но за разлика от данните в литературата в група 1 е имало значително по-малък дял на пациентите с обезитас в сравнение с група 2 (16,4% спрямо 31,5%). Lei и Bin (2019) посочват честоти съответно 36.21% спрямо 31.95% и определят сигнификантна разлика с по-висока честота за младите пациенти. Видно е, че реално делът на пациентите със затлъстяване в по-възрастните групи е сходен, тоест разликите се дължат на значително по-нисък процент на пациентите с обезитас в проучваната група 1. Много по-нисък дял на обезитас в младата възрастова група регистрираме и в сравнение с посочените 48.2% от Chua и съавт. (2010). В противовес по-ниски честоти на този РФ (18,3%) в младата популация са посочени от Lv и съавт. (2021), но при дефинирана граница на BMI ≥28 kg/m^2.

Anderson и съавт. (2008) определят обезитаса, като един от РФ с предиктивна стойност относно влошена прогноза при млади пациенти с ОМИ при двугодишно проследяване.

Само двама пациента в група 1 са докладвали злоупотреба със забранени вещества. В практиката на центъра не се използват тестове за наркотици и съответно броят на тези пациенти е възможно да е по-голям.

Gulati и съавт. (2020) поставят инфаркта при млади индивиди в резултат на прием на забранени вещества в отделна категория и ги определят като нетрадиционен СС РФ. В NHANES-3 survey при индивиди между 18 и 45г. честата употреба на кокаин е причина за 25% от нефаталните МИ (Qureshi и съавт., 2001). Би следвало да се взема под внимание възможна злоупотреба със забранени вещества при всички млади пациенти с МИ, особено при липса на традиционни РФ и документиран на ангиография коронарен вазоспазъм с оглед насочване за последващо лечение.

При проведен полов поданализ за наличието на РФ не се установява разлика по отношение на нито един в нито една от двете възрастови групи. Този резултат е в противовес с данните от VIRGO Study Analysis, където младите жени са били по-обременени от СС РФ, а мъжете са имали по-висока честота на хиперхолестеролемия и тютюнопушене ($p<0,01$); не е имало разлики в честотата на АХ, предходна коронарна артериална болест или употреба на кокаин между двата пола (всички $p>0,1$) (Bucholz и съавт., 2017). Малкият брой жени в група 1 би могъл да маскира скрити различия в рисковия профил между половете, друга потенциална причина за несъответствието в резултатите би могло да бъде по-високата възрастова граница дефинираща „млад” във VIRGO Study Analysis.

Обезпокоителни са резултатите относно наличието на предходни РФ в групите, като 96,7% от младите и 99,1% от възрастните имат поне 1 РФ, без да се открива статистическа разлика. По отношение на този показател при младите пациенти се открива конкордантност с данните на Chan и съавт. (2006). Те обаче представят много по-нисък дял на налични ≥ 2 РФ за пациент, като в група 1 на настоящето проучване той достига 83,6%, а в

група 2 - 92,8%, без да се отчита значима разлика. По-ниски пропорции посочват и Yandrapalli и съавт. (2019) в проучване, състоящо се от 1462168 пациента (67,2% спрямо 70,7%).

Наличието на по-голям брой РФ на индивид е пряко свързано със степента на разпространение на атеросклерозата. Така в аутопсионна серия на лица между 2 и 39г. се доказва, че разпространението на липидни ивици в коронарните артерии нараства от 1,3% до 11,0%, съответно при лица с 0 и 4 РФ, което доказва, че с нарастване на броя РФ, расте и тежестта на асимптомна коронарна и аортна атеросклероза (Berenson и съавт., 1998).

Наличието на модифицируеми РФ и особено комбинация на повече от тях при млади, както се наблюдава в настоящето проучване е доказано, че в много по-голяма степен повишава риска от МИ при млади, отколкото при възрастни според INTERHEART study (Yusuf и съавт., 2004). Този резултат подчертава належащата нужда от ефективни мерки за първична профилактика, не само при възрастните пациенти, но и в младата популация, където модификацията на РФ може да предотврати част от преждевременните МИ.

Като слабост на настоящето проучване се отчита липсата на анализ, засягащ нетрадиционни РФ, например хиперкоагулационни състояния, автоимунни заболявания, както и фамилна хиперхолестеролемия, произхождащо от ретроспективния му характер. Тромбофилия би следвало да се подозира при млади пациенти с ОМИ, при липса на традиционни РФ и положителна фамилна анамнеза.

В нашето проучване процентът на преживян МИ в група 1 е двойно по-нисък отколкото в група 2 (6,7% спрямо 13,5%), но без сигнификантна разлика. Честотата на преживян МИ в група 1 е в съответствие с тази, докладвана в проучване основано на PRIMVAC регистъра (6,9%), където обаче Morillas и съавт. (2002) посочват сигнификантна разлика по отношение на този показател за сметка на по-висока честота при

възрастните пациенти. Честотите и за двете групи са по-високи от тези посочени от Lv и съавт. (2021), съотв. 4,5% спрямо 7,9%, като в унивариантен анализ авторите не определят наличието на предходен МИ като предиктор за вътреболнична и двугодишна смъртност при пациенти ≤45г, за разлика от тези над 45г.

Открива се сигнификантна разлика между групите по отношение на честотата на предходна реваскуларизация, съотв. 3,3% в група 1 и 24,3% в група 2 (p<0,001). Lv и съавт. (2021) съобщават сходни честоти в младата група - 3,2% и по-ниски в по-възрастната - 5,1%, като се лимитират само върху честота на предходна PCI, очаквано вероятно при включване на оперативна реваскуларизация процентът би бил по-висок, особено в групата >45г., като по презумпция младите пациенти по-рядко имат история за предходна байпас хирургия. Авторите не определят историята за предходна PCI като предиктор за повишена 2-годишна смъртност в младата група пациенти, но е фактор при групата >45г.

3. Клинична картина

3.1. Наличие на предходна ангина

Малко проучвания сравняват възрастовата разлика по отношение на наличието на предходна ангина. Този показател е субективен и няма точна времева дефиниция. От рекрутираните ретроспективно данни се оказва, че не се открива сигнификантна разлика между наличието на предходна стенокардна симптоматика между двете групи (41% спрямо 46,8%, съответно; p-0,459) и сравнително висок дял от младите пациенти съобщават за предшестваща ангинозна симптоматика. В литературата преобладава мнението, че МИ при млади индивиди по-рядко е свързан с предходна ангина. В обсервационно проучване при проследяване на 266 пациента с първи МИ с възрастова граница ≤35 години, 88 пациента

(33,1%) са имали предшестваща инфаркта симптоматика, като от тях 52 пациента съобщават за неспецифична болка в гърдите и само 36 са имали анамнеза за типична за стенокардия (Malik и съавт., 2016). В Euroheart acute coronary syndrome survey честотата на предходна стенокардия сигнификантно нараства с напредване на възрастта (Rosengren и съавт., 2006). Sinha и съавт. (2017) считат, че МИ без продромални симптоми е по-чест при млади хора с ИБС и обясняват този факт на хистопатологично равнище, с по-богати на липидно ядро и бедни на съединителна тъкан атеросклеротични плаки, склонни към руптура преди развитие на стенокардна симптоматика при младите пациенти, в сравнение с възрастните, което би обяснило и по-високата честота на STEMI при младите.

3.2. Симптоматика при представяне

Мнозинството от пациентите от двете групи имат типична гръдна болка при постъпване, като процентът намалява с напредване на възрастта, без да се отчита сигнификантна разлика между групите, респективно 90.16% спрямо 85.6% (p= 0.534). В група 1, най-често срещаните симптоми след типична гръдна болка са: задух (16,4%) и изпотяване (14,7%), а в група 2: задух (14,4%) и гадене/повръщане (8,1%). Повечето автори представят висок дял на съобщаващи типична гръдна болка от пациентите в младата кохорта, достигащ над 90%, съответстващо на получените резултати, като дори отчитат сигнификантна разлика между възрастовите групи. Schoenenberger и съавт. (2011) в голямо проспективно кохортно проучване, разделящо пациентите с МИ на групи под и над 35г., съобщават, че гръдната болка е бил най-честия симптом и в двете групи, но сигнификантно е превалирал в младата група - 91,6% срещу 83,7% (9 от 10 от младите пациенти са се представили с гръдна болка) (P= 0.003);

задухът и белезите на СН са били сигнификантно по-ниски при по-младите пациенти.

Предвид откритата от Canto и съавт. (2012) в обсервационно проучване с данни от National Registry of Myocardial Infarction сигнификантна двупосочна взаимовръзка (пол и възраст) при представяне на МИ без болка в гърдите (P < 0,001) (колкото по-млади са жените, толкова е по-голяма вероятността за безболково представяне, сравнено с мъжете) е проведен полов поданализ в двете групи. При него сигнификантна разлика между половете не се открива както в група 1, така и в група 2. Авторите посочват сигнификантно по-висока вътреболнична смъртност при младите жени, представящи се безболково, като тази зависимост е намалявала с възрастта.

3.3. Време от начало на симптоматиката до представяне в лечебното заведение

Средното време на презентация на младите пациенти с ОМИ е близо 4ч. по-кратко (7,76ч.), от това в група 2 (11,67ч.), което води до изразена статистическа значимост при сравнение на тези показатели (p= 0,004). Резултатите са в съответствие с данни от предходни проучвания, където е наблюдавана тенденция за по-ранно представяне на младите групи.

Morillas и съавт. (2002) посочват по-кратки времена от началото на симптомите до представяне в лечебно заведение – съответно 120 мин. и 160 мин., но времето до постъпване в коронарно отделение, за младата група в известна степен се доближава до това в група 1- 215 мин., за група 2 е отново по- кратко – 260 мин. Авторите докладват сигнификантна разлика в групите по отношение и на двата показателя.

При определяне на времеви интервал от 6 часа от началото на симптомите отново се наблюдава значима тенденция при младите да се представят по-рано в лечебно заведение (p=0,047). Въпреки това не е за

подценяване факта, че близо 28% от младите пациенти са се представили в болницата след 6-тия час. Lv и съавт. (2021) посочват дори по-висока честота на закъснение над 6 часа в младата група - близо 50%, но без да са определили горна граница на давността на инфаркта. Имайки предвид малкия брой на асимптомни пациенти в проучването, това явление според авторите може да се обясни главно с недостатъчна осведоменост за острите коронарни събития при млади възрастни със СС РФ. Тези, както и нашите резултати подчертават нуждата от ефективни информационни програми, с оглед скъсяване на болничното закъснение и съответно подобрена ефективност на лечението.

С оглед определяне на причините за по-лоша дългосрочна прогноза при младите жени с ОМИ, в сравнение с мъжете е проведен анализ, базиран на данните от VIRGO study. Жените са имали значително по-дълго забавяне от началото на симптомите до представянето (>6 часа) ($p<0,01$), което е причина за реализиране на по-тежък МИ (Килип клас и Grace score) и закъсняла реперфузия (извън препоръчаните рамки), което според Bucholz и съавт. (2017) е една от причината за влошена прогноза.

При проведен полов поданализ в настоящето проучване не се установява статистическа разлика по отношение на закъснението >6ч. между половете и все пак само в група 1 е по-висок делът на жените, в сравнение с мъжете, представили се късно ($p=0,612$). Липсата на конкордантност и сигнификантна разлика по този параметър биха могли до някъде да се обяснят с малкия брой жени в група 1, докато във VIRGO study с оглед фокусиране върху особеностите на женския пол са селектирани в съотношение - 2:1 в полза на жените. Освен това дефинираната възрастова граница е по-висока от посочената в настоящия анализ. При по голям брой жени в младата популация пациенти с ОМИ би могла да се разкрие маскирана тенденция към забавяне в представянето.

3.4. Остра СН при представяне

Ролята на СН, съпътстваща МИ по отношение на вътребоничната смъртност е дефинирана преди реперфузионната ера от Killip и Kimball (Killip и Kimball, 1967).

Повече пациенти в група 2 са с остра СН Килип клас >2 (14,4%), отколкото тези в група 1 (4,9%) с гранична сигнификантност (p= 0,057), подкрепяйки данни от предходни проучвания (Rosengren и съавт., 2006; Lv и съавт., 2021). Въпреки сходството по отношение на разликите Lv и съавт. (2021) посочват по-ниски пропорции на пациентите с висок клас СН и в двете групи в сравнение с нашите резултати. В противовес Chua и съавт. (2010) посочват честоти, достигащи съответно 20,2% и 31,5% за Килип клас III и IV при младата и по-възрастната група и отново регистрират сигнификантна разлика. Rosengren и съавт. (2006) съобщават за нарастваща част от пациентите със СН (Килип клас 3–4) с увеличаване на възрастта като разделят проучваната група на 5 възрастови декади. Мултивариантен анализ показва, че клас 3 или 4 по Килип по време на хоспитализация може да бъде независим предиктор за болнична заболеваемост (OR: 31,15, 95% CI: 7,22–137,06, P <0,001), както и за комбинацията от вътреболнични заболеваемост и смъртност (OR: 42,15, 95% CI: 8,13–218,57, P <0,001) при млади пациенти (Chua и съавт., 2010). В действителност всички млади пациенти в нашето проучване, представени с Килип клас>2, са починали по време на индексната хоспитализация, подкрепяйки гореспоменатото твърдение.

3.5. Съотношение на STEMI/NSTEMI в групите

И в двете групи преобладава на инфаркт със ST- елевация, но не се наблюдава сигнификантна разлика по отношение на този показател при сравнение между двете групи. Противоречиви са данните относно съотношението при млади, но преобладава мнението, че в сравнение с по-

възрастна популация, STEMI е по-чест при млади пациенти от NSTEMI (Schoenenberger и съавт., 2011; Puricel и съавт., 2013; Zasada и съавт., 2021).

В PRIAMHO II study, испанско проспективно проучване, включващо 6210 пациента с ОМИ, разделени в 2 групи, под и над 45г., STEMI при първата група е бил в 78,8% от пациентите, а при втората в 65,4%, а честотата на NSTEMI и ЛББ е била сигнификантно по-ниска при младите, отколкото при по-възрастните (Morillas и съавт., 2007). Честотата на STEMI в група 1 се доближава до тази, докладвана от авторите, на тази в група 2 е по-висока.

В настоящето проучване пациенти с NSTEMI и нисък риск, подлежащи на селективна инвазивна стратегия не са включени, което би могло частично да намали реалния дял на пациентите в NSTEMI групите.

3.6. Локализация на инфаркта

Преобладаващ дял от пациентите както в група 1, така и в група 2 се представят с инфаркт на предна стена на лява камера (над 40% в двете групи), последван от инфаркт на долна стена. Не се установява сигнификантна разлика в преобладаването на която е да е локализация между групите.

МИ на предната стена е по-чест при по-младата популация, отколкото при възрастни, според предходни проучвания (Anderson и съавт., 2008; Christus и съавт., 2011; Lv и съавт., 2021). В проучването VALIANT се наблюдава при 69,7% от пациентите на възраст между 18 и 45 години и при 56,4% от пациентите над 65 години (Anderson и съавт., 2008). Нашите констатации подкрепят мнението за преобладаване на честотата му, но не е установена значима разлика между двете възрастови групи ($p= 0,822$).

В проучване, проведено в University of Michigan Medical Center (UMMC), разделящо пациентите с МИ в три възрастови групи, под 46г., от

46 до 54 г. и над 54 г. авторите също не съобщават сигнификантна разлика в локализацията на инфаркта (преден, заден, долен, апикален, латерален, деснокамерен и др.) между трите групи, в противовес обаче на общоприетото мнение -долният МИ е бил най-чест, според данни от ЕКГ във всяка една възрастова категория (Doughty и съавт., 2002).

4. Ехографски и лабораторни показатели

4.1. Фракция на изтласкване на лява камера

Имайки предвид резултатите от сравнението на делът на пациенти с остра СН е изненадващо, че не се открива значима разлика между ФИЛК по време на болничния престой между групите, като не е взета за сравнение средна стойност, а показателят е категоризиран в три групи - съответно запазена ФИЛК, умерено редуцирана ФИЛК и редуцирана ФИЛК. Тези данни контрастират с хипотезата, че ФИЛК е по-висока при младите в сравнение с възрастните индивиди с ОМИ (Lv и съавт., 2021). Реално в нашия анализ се оказва, че мнозинството от пациенти и в двете групи са със запазена ФИЛК (≥ 50%) - 62,3% спрямо 59,5%, което кореспондира на данните за средни стойности, посочени от Lv и съавт. (2021) - и за двете групи над 50%, но разликите водят до статистическа значимост, която при категоризиране в три големи групи в настоящето проучване не откриваме. Въпреки това в мета-анализа, представен от Lei и Bin (2019) по отношение на ФИЛК между двете възрастови групи, не установяват значими разлики (p= 0.07), което е в съответствие с получените в нашето проучване резултати. Близо четвърт от проучваната по настоящем, младата популация пациенти са с редуцирана ФИЛК, което не е за неглижиране, тъй като Lv и съавт. (2021) определят ФИЛК, заедно с високия Килип клас, като независими предиктори за вътреболнична смъртност при пациенти ≤ 45г. с ОМИ.

4.2. Митрална регургитация

По отношение на тежестта на митрална регургитация са установени сигнификантни разлики. С лека митрална регургитация (<2 ст.) са сигнификантно по-голям дял от пациентите в група 1 (98,4%, спрямо 73,0%; p <0,001). Само една пациентка в група 1 (1,6%) е с митрална инсуфициенция ≥2 степен и тя е починала по време на индексното събитие.

Сравнителните анализи по отношение на този показател са оскъдни. Вероятно по презумпция възрастните пациенти са с тенденция за изходно по-висока степен на регургитация предвид насложени етиологични причини, вкл. исхемични и дегенеративни. Alizadehasl и съавт. (2010) съобщават за сигнификантна разлика по отношение на този параметър, като 6% от младите пациенти (≤35г.) и 14% от тези >35г. са с умерена или тежка митрална регургитация. Sinha и съавт. (2017) при проследяване на още по-млади пациенти с МИ (≤30г.) установяват по-висока честота от установената в настоящето проучване, а именно 3,3% с тежка митрална регургитация. Без уточняване на възрастови различия Lamas и съавт. (1997) определят наличието на умерена митрална регургитация, като независим предиктор за СС смъртност след МИ при 3,5 годишно проследяване.

4.3. Лабораторни показатели

Сравнени са средните за всяка група регистрирани пикови стойности на маркерите за миокардна некроза. За нито един от трите проследени показателя не се установява сигнификантна разлика между двете групи. Ако приемем, че те биха могли да са маркер за степента на миокардна увреда, то са съответни на резултатите, показващи липса на значима разлика във ФИЛК, посочени по-горе. Все пак като стойности пиковите нива са по-високи в група 1. Резултатите донякъде съответстват на посочените от Chua и съавт. (2010), посочващи сигнификантно по-високи

стойности за младата група само по отношение на CPK, но не и на CPK-MB фракцията.

Shiraishi и съавт. (2005) сравняват само CPK, като също не установяват значима разлика между групите. Една година по късно при определяне на предикторите за MACE, Shiraishi и съавт. (2006) не откриват взаимовръзка на показателя пикови стойности на CPK и вероятността за MACE в нито една от двете възрастови групи.

5. Ангиографски характеристики и процедурни особености

Радиалният достъп е с висока честота и в двете групи (95,1% спрямо 85,6%). Гранична сигнификантност се отчита в полза на предпочитането му за група 1 (p-0,057). Сходни резултати посочват Lv и съавт. (2021) с дори по-сигнификантна разлика. В последните години редица проучвания доказват ползата от радиалния достъп при пациенти с ОКС, подложени на PCI от опитни радиални оператори и той стана препоръчителен в съвременните гайдлайни. Радиалният достъп е свързан с по-малък риск от кървене на пункционното място, съдови усложнения и нужда от кръвопреливане - MATRIX trial (Valgimigli и съавт., 2015). Отбелязана е и полза по отношение на смъртността при използване на радиален достъп, подкрепена от предходни наблюдения в RIVAL trial (Jolly и съавт., 2011).

При преразглеждане на групите се установява, че тенденция за използване на феморален достъп има при пациенти с изходно по-висок Килип клас и хемодинамична нестабилност, което е в съответствие с данните за сигнификантна открита разлика по отношение на острата СН и би могло до някъде да обясни по-ниската честота на използване на радиален достъп в група 2 и връзката му с по-добра прогноза по отношение на смъртност.

Двама от тримата пациенти в група 1 с използван феморален достъп са починали по време на индексното събитие като и двамата са били с кардиогенен шок.

5.1. Инфарктна артерия (IRA-infarct related artery)

LAD е IRA в повечето млади пациенти (40,9%), последвана от RCA (27,9%). За група 2 RCA и LAD имат почти еднаква честота, съответно 37,8% и 36,9%. Не е регистрирана сигнификантна разлика в преобладаването на определена IRA между двете групи.

Доминирането на LAD като „виновна" артерия при млади индивиди с ОМИ е докладвано по-рано в литературата (Zimmerman и съавт., 1995; Shiraishi и съавт., 2005; Chua и съавт., 2010; Lv и съавт., 2021). Zasada и съавт. (2021) посочват дори сигнификантна разлика в преобладаването на LAD като IRA в млада възрастова група <40г. ($p<0.001$).

В нашето проучване само при един пациент от младата възрастова група LMA е таргетна артерия, но отново липсва значимост. Метаанализ на Lei и Bin. (2019) също не установява значима разлика в локализацията на таргетната лезия между млади и възрастни- LAD ($p = 0,22$), RCA ($p = 0,36$) и LCX ($p = 0,11$).

5.2. Брой ангажирани артерии (ЕКБ; ДКБ; МКБ)

Едноклоновата коронарна болест е най-често срещаната ангиографска находка в нашето проучване сред пациентите в група 1 (49,2%), последвана от ДКБ (27,9%) и МКБ (11,5%). За група 2 най-разпространена е МКБ (46,8%), а ЕКБ се установява едва при 22,5%. За ЕКБ и МКБ установените разлики са значими между групите ($p< 0,001$), но не и по отношение на ДКБ. NOCD се наблюдава при 11,5% от младите пациенти и 1,8% от по-възрастните пациенти ($p =0,006$).

Нашите данни са в съответствие с предходни доклади, посочващи че ЕКБ е значително по-честа сред младите пациенти с МИ, отколкото сред по-възрастните (Wolfe и Vacek 1988; Zimmerman и съавт., 1995; Rosengren и съавт., 2006; Colkesen и съавт., 2008; Lei и Bin. 2019).

МКБ и ангажирането на LMA е рядка находка в група 1 и младите пациенти са по-слабо изразено коронарно атеросклеротично засягане.

Chen и съавт. (1995) смятат, че по-слабото атеросклеротично ангажиране на коронарните артерии и фактът, че ОМИ при млади пациенти често не се предшества от симптоми, подкрепят хипотезата, че преждевременното коронарно артериално заболяване е по-скоро свързано с бърза прогресия на заболяването (руптура и/или ерозия на плака), отколкото е постепенно развиващ се процес. Те подкрепят това мнение с хистопатологични находки, които разкриват, че атеросклеротичните плаки при млади пациенти с КАБ се характеризират с богати на липиди ядра и относителна липса на фиброзна шапка.

Сходства с нашите резултати има с тези, съобщени от Zasada и съавт. (2021), при проследяване на млади пациенти с ОМИ (< 40г.) в полската популация, а именно: При групата пациенти под 40 годишна възраст сигнификантно по-често резулатът от ангиографията е бил нормални коронарни артерии (19,97% срещу 1,85%) и несигнификантна коронарна атеросклероза (14,44% срещу 6,75%)-MINOCA- P <0.001. При наличие на сигнификантна коронарна атеросклероза, ЕКБ е била най-честа находка в първата група (47,99% срещу 35,41%),а МКБ се е срещала при 15,82% от младите и при 46,02% от по-възрастните-(P <0.001). Стволова стеноза са имали 0,40% от пациентите в група 1 и 0,30% от тези в група 2. По отношение на IRA, най-често тя е била LAD и при двете групи, но е имало статистически значима разлика между честотата в двете групи (51,26% срещу 36,32%,P <0.001), последвана от RCA (25,05% срещу 32,28%, P

<0.001); LCX (14,08% срещу 19,31%, P <0.001); LMA (1,84% срещу 3,23%, P <0.001).

В резултат от тези данни авторите изразяват мнението, че пациенти с несигнификантна коронарна атеросклероза и тези без данни за атеросклероза, но с диагноза инфаркт на миокарда (MINOCA, почти 35% от младите пациенти и само 9% от по-възрастните), са евентуални кандидати за разширено диагностично изследване на коронарните артерии, като IVUS или OCT (optical coherence tomography) (Zasada и съавт., 2021).

В мултицентрово, ретроспективно проучване AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study (Япония) между Януари 2000 и Юни 2004 са включени 1651 пациента с ОМИ. От тях са сравнени 2 групи, млада <40г. (27 пациента) и по-възрастна между 60 и 70г. (338 пациента) с оглед определяне на разликата в клиничния профил, РФ, ангиографската находка, непосредствените резулати от PCI и вътребоничната прогноза. Shiraishi и съавт. (2005) определят възрастовата граница на втората група, с оглед изключване на негативното влияние на напредналата възраст върху резулаттите от PCI и вътреболничния изход. Сигнификантно по-често се е наблюдавала ЕКБ при група 1 (76,9% срещу 56,6%, p <0,05), докато ТКБ е била по-честа при група 2, но без статистическа разлика. Нормални коронарни артерии са били по-честа ангиографска находка при група 1 (3,8 % срещу 0,6%), но отново без статистическа значимост. Честотата на тотална оклузия при представяне (TIMI 0) в младата група е относително висока в сравнение с тази в по-възрастната, което според авторите може да предполага остра тромбоза на едносъдова лезия, като причина за ОМИ при млади пациенти. Този факт, преваленцията на ЕКБ при млади, както и високата честота на тютюнопушенето като РФ, навежда на мисълта за по-скоро тромбогенна и спазмогенна коронарна обструкция, отколкото атеросклеротична такава при младата популация пациенти. Тази теза,

според Shiraishi и съавт. (2005) може да повлияе решението за вида на интервенционалната процедура.

Shiraishi и съавт. (2006) определят МКБ като предиктор за MACE в средносрочен план при млади пациенти с ОМИ.

Честотата на МКБ в група 1 е в приблизително сходни нива, като докладваните в големи проучвания: Zimerman и съавт. (1995) посочват нива от около 14%; Zasada и съавт. (2021) от 15,82%, а Chen и съавт. (1995) докладват дори нива от 42% при пациенти под 45г., но включващи целия спектър от коронарни синдроми.

Сигнификантна разлика се отчита и по отношение на засягане на LMA в двете групи (1,6% спрямо 14,4%; p 0,007), като при единствения пациент в група 1 с ангажиране на LMA се оказва, че тя е била и таргетна артерия. Множество проучвания посочват преобладаване на засягането на LMA при по-възрастните. Zasada и съавт. (2021) съобщават честота на засягана на LMA в младата популация от 1,84%, а Rosengren и съавт. (2006) и по-високи честоти от 6%, но при мъже под 55г.

За отбелязване е сигнификантно преобладаване на необструктивна коронарна артериална болест в младата група, в сравнение с по-възрастните пациенти (11,5% спрямо 1,8%; p = 0,006). Един от младите пациенти с NOCD е с документиран коронарен артериален вазоспазъм, друг е с Takotsubo кардиомиопатия, а при останалите 5 причината е останала неясна. Един от пациентите в група 2 с NOCD е с Takotsubo кардиомиопатия, а при другия причината е останала неясна. Пациентите с неясна причина за ОМИ при необструктивна коронарна артериална болест или нормални коронарни артерии, както и тези с коронарен вазоспазъм попадат в групата пациенти с MINOCA.

MINOCA се открива при приблизително 6% от пациентите с ОМИ (Pasupathy и съавт., 2015). Въпреки това, в литературата е докладван широк диапазон от честоти между 3,5 и 15%, вероятно дължащо се на различия в

проучваните популации и хетерогенността на дефиницията (Tamis-Holland и Jneid, 2018). В последните Европейски препоръки за лечение на ОКС без персистираща ST елевация от 2020г. критериите за MINOCA, изключват чрез консенсус миокардита и Takotsubo кардиомиопатията от тази група пациенти (Collet и съавт., 2021). В нашето проучване тези пациенти са обединени под определението необструктивна коронарна артериална болест.

Съществуват данни, че MINOCA е по-често срещан при млади пациенти и в тази група преобладаващо при жени (Safdar и съавт., 2018).

Относително съответствие в посочената от нас честота на необструктивна коронарна болест и различия между възрастовите групи се наблюдават в предходни проучвания: Safdar и съавт. (2018) във VIRGO - 11,1%, в преобладаващо женска популация, на възраст <55г.; Malik и съавт. (2016) описват ангиографската находка при много млади пациенти (<35г.) и съобщават за честота от 9,57%; Kanitz и съавт. (1996) в ретроспективно крос-секционно проучване посочват честота от 13,8% на нормални коронарни артерии при пациенти с МИ под 40г.; Zasada и съавт. (2021) описват нормални коронарни артерии при 19,97% и несигнификантна коронарна атеросклероза при 14,44% от пациентите; в В Euroheart acute coronary syndrome survey, при мъже под 55г. при 5,6%, а при жените в тази група при 13,3% от пациентите (Rosengren и съавт., 2006); Sinha и съавт. (2006) при 12,2%; Kanitz и съавт. (1996) при 16,5%.

По-висока честота се описва в анализ, базиран на Coronary Artery Surgery Study Registry (CASS): общо 22% от младите мъже и 34% от младите жени са били с 0-клонова коронарна болест (нормални коронарни артерии и необструктивна коронарна атеросклероза), като при по-възрастните групи тези пациенти са съставлявали съответно 5% от мъжете и 18% от жените (p <0.0001). При поданализ – нормални, без видими атеросклеротични промени коронарни артерии са се срещнали при 37% от

младите пациенти от двата пола и при 13% от възрастните пациенти от двата пола, като и в двете възрастови групи процентът е бил по-висок при жените.

Според Safdar и съавт. (2018) във VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients), от 2690 пациента под 55г.- 88,4% са били с МИ с КАБ, 11,1% са класифицирани като такива с MINOCA, 0,6% са останали некласифицирани. 25.1% от пациентите с MINOCA са демонстрирали ясен механизъм (клас IV) с коронарен артериален вазоспазъм (n=11), спонтанна коронарна дисекация (n=61), или коронарен емболизъм (n=3), докато болшинството (n=224 от клас III) не са имали установена причина. Жените са имали 5 кратно по-висока честота на MINOCA от мъжете.

В настоящия анализ не е имало пациент със спонтанна коронарна дисекация или коронарна аномалия.

В сравнение с ОМИ с обструктивна КАБ, разпространението на конвенционалните СС РФ, като тютюнопушенето, АХ, ЗД, дислипидемия, затлъстяване, фамилна анамнеза за коронарна болест на сърцето и предшестващ МИ или заболяване на периферна артерия е значително по-ниско при пациенти с MINOCA (Kilic, 2020; Merlo и съавт., 2022).

Предполага се по-благоприятна прогноза на пациентите с MINOCA в сравнение с пациентите с МИ с КАБ (Patel и съавт., 2006; Larsen и съавт., 2013б; Pasupathy и съавт., 2015). В противовес няколко проучвания показват сходна или дори по-лоша прогноза (Kang и съавт., 2011; Planer и съавт., 2013). Pasupathy и съавт. (2015) докладват съответно 0.9% вътреболнична и 4.7% 1–годишна смъртност на пациенти с MINOCA. Tamis-Holland и Jneid (2018) отбелязват, че нивото на смъртност при пациенти с MINOCA, включени във VIRGO регистъра са били два пъти по-високи от докладваните при здрава популация от млади жени.

В настоящето проучване един пациент в младата възрастова група с МИ с NOCD е починал по време на индексното събитие, което при този малък брой пациенти съставлява 14,3% от пациентите с NOCD.

5.3. PCI стратегия и среден брой имплантирани стентове

Мнозинството от пациентите и в двете групи са с проведена имплантация на стент (група 1- 94,44%, група 2- 93,6%), като не се отчита сигнификантна разлика между групите (p= 0,82). Всички имплантирани стентове са медикамент-излъчващи. Изборът е в съответствие със съвременните препоръки и базиран на данни от проучвания, сочещи предимство на стент имплантация, в сравнение с балонна ангиопластика и превъзходство на последна генерация DES в сравнение с BMS при ОМИ, независимо от възрастта. Според COMFORTABLE AMI и EXAMINATION trial новите генерации DES превъзхождат BMS при пациенти с ОМИ, основно по отношение на нуждата от реинтервенция (Raber и съавт., 2012; Sabate и съавт., 2012). Освен това е докладвана редукция на смъртността по всяка причина при 5-годишно проследяване при DES в сравнение с BMS (Sabate и съавт., 2016). Имплантацията на стент се препоръчва пред балонната ангиопластика (Ibánez и съавт., 2017; Byrne и съавт., 2023), въпреки че скорошни малки проучвания не показват разлика в резултат от FFR на девети месец след реваскуларизация, сравнявайки пациенти с ОМИ третирани с DES или DEB- REVELATION trial (Vos и съавт., 2019). Нужни са допълнителни доказателства с по- големи групи пациенти.

Средният брой имплантирани стентове е сигнификантно по-нисък в група 1 (p-0,045), което е в съответствие с предходни проучвания (Rathod и съавт., 2016) и е вероятно свързано с доказаното преобладаване на ЕКБ и по-малко генерализиран атеросклеротичен процес в младата група.

Процедурният успех, дефиниран по постигнат TIMI III кръвоток в IRA е над 90% и в двете групи, без да се отчита сигнификантна разлика (p-

0,754). Резултатите не се различават от докладваните в големи проучвания (Lv и съавт., 2021).

6. Вътреболнични усложнения

Широко прието е мнението, че вътреболничните усложнения са по-чести при възрастни пациенти с ОМИ и рискът от тях нараства с възрастта (Avezum и съавт., 2005; Rosengren и съавт., 2006). В съответствие с предходни проучвания откриваме сигнификантно по-нисък дял на развили вътреболнично усложнение пациенти в група 1 (21%) в сравнение с група 2 (42%; p = 0,009) (Doughty и съавт., 2002; Chua и съавт., 2010). Фокусирайки се само върху младата група с ОМИ е установено сходство корелиращо с данните, докладвани от Malik и съавт. (2016), които откриват 29% вътреболнични събития в изследваната млада популация. За отбелязване е, че само постинфарктната ангина по време на вътреболничния престой е по-често усложнение в група 1, в сравнение с група 2. Най-честите усложнения в група 1 и с еднаква честота са камерна тахикардия или камерно мъждене (КТ/КМ), при 4,9%, кардиогенен шок при 4,9%, ресусцитиран сърдечен арест при 4,9% и постинфарктна ангина при 4,9% от пацирнтите.

Morillas и съавт. (2002) представят резултати за краткосрочната прогноза и усложнения по време на престоя в интензивно кардиологично отделение (ИКО). Малък дял от пациентите от група А са се усложнили с малигнена камерна аритмия: 9,1%-камерна тахикардия (КТ) и 8,8%-камерно мъждене (КМ); в група В тя е била сигнификантно по-рядка – съответно 6,4% и 4,9%, което авторите си обясняват с по-ранното представяне от началото на симптоматиката на по-младите пациенти. От друга страна предсърдното мъждене и AV блок 3 степен са се срещали по-често в по-възрастната популация пациенти. Механични усложнения, като руптура на свободна стена на ЛК е наблюдавана при 0,1% от група А и

1,5% от група В (Р- 0,002); междукамерна комуникация е установена при 0,1% от пациентите в група А и 0,7% от тези в група В (NS).

Не са наблюдавани механични усложнения в група 1 от настоящето изследване, а в група 2 те са 2,7%.

Не отчитаме сигнификантна разлика в продължителността на средния болничен престой (4,16 спрямо 4,48 дни). В ретроспективно проучване Shiraishi и съавт. (2006) също не установяват разлика, но я определят като един от предикторите за MACE за по-възрастната група. Изненадващо, продължителността на болничния престой в нашата популация пациенти се оказва по-кратка в сравнение с докладваната в някои предходни проучвания (Shiraishi и съавт., 2006; Lv и съавт., 2021), като последните отчитат сигнификантно по-дълъг престой при пациенти над 45г.

7. Вътреболнична смъртност

7.1. Честота

Мнозинството данни при преглед на литературата сочат по-благоприятна прогноза, включително вътреболнична при млади пациенти с ОМИ при сравнението им с възрастни. Въпреки близо двойно по-нисък процент на смъртност в група 1 сравнено с група 2 (4,9% спрямо 10,8%) не се наблюдава статистическа разлика в този показател (p= 0,190). При проведена бинарна логистична регресия и референт пациенти ≤ 45г. **OR** за вътреболнична смърт е **2,343**, 95% CI 0,635– 8,651, p = 0,201.

Честотата на вътреболничната смъртност в група 1 е по-висока от най-често докладваната в предходни анализи - между 2 и 3%.

Например в голямо съвременно проспективно, обсервационно проучване, проведено сред 24,125 пациента, базирано на China Acute Myocardial Infarction Registry честотата на вътреболнична смъртност (2.0%

срещу 7.0%; p <0,0001) е била сигнификантно по-ниска при младата група пациенти (Lv и съавт., 2021).

В Young MI registry study вътреболничната смъртност тя е била леко преобладаваща при мъжете (2,2%), отколкото при жените (1,2%), като тази разлика не е имала статистическа значимост (p =0,20) (DeFilippis и съавт., 2020).

Chua и съавт. (2010) посочват честоти на болнична смъртност съответно при пациенти под и над 45г. (3,0% спрямо 12,3%, P = 0,002), като основна част от пациентите са третирани с primary PCI.

Avezum и съавт. (2005) в GRACE съобщават за още по-ниска честота на болнична смъртност (1,3%) при пациенти <45г. с ОКС, още повече че не на всички е била приложена инвазивна стратегия. В Euroheart acute coronary syndrome survey честотата е 1,4% дори при по-широка възрастова граница < 55г. (Rosengren и съавт., 2006).

Shiraishi и съавт. (2005) в AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study сходно на нашите резултати не регистрират сигнификантна разлика във вътреболничната смъртност между млади и възрастни пациенти с ОМИ. Проучването е определен като първото, показващо, че непосредствените резултати от първичната PCI и вътреболничния изход при млади болни с ОМИ са сравними с тези при по-възрастни пациенти.

Рядко се съобщава и за по-висока честота на болнична смъртност в сравнение с нашите резултати в публикации, засягащи региона на Югоизточна Европа. Rumboldt и съавт. (1995) посочват 6,2% болнична смъртност при пациенти под 45г., но и по-висока при тези над 45г.- 22,1%, като за разлика от нас отчитат сигнификантна разлика.

Alizadehasl и съавт. (2010) отчитат 7% болнична смъртност при лица ≤ 35г. с ОМИ, лекувани интервенционално.

Canto и съавт. (2012) при полов поданализ и съобразявайки клиничната презентация съобщават честоти достигащи 10,2% за мъже и

15,3% за жени <45г., представящи се без гръдна болка, като определят безболковата презентация, като един от най-силните предиктори за вътреболнична смъртност при млади жени.

7.2. Влияние на качествени променливи върху вероятността за летален изход по време на индексната хоспитализация

- *Група 1*

При използване на Fisher's Exact Test се оказва, че има статистическа зависимост между редуцирана ФИЛК <50% и представяне с висок Килип клас СН и болничната смъртност в група 1.

Оказва се, че рискът от летален изход при младите пациенти нараства 13 пъти при редуцирана и умерено редуцирана ФИЛК, в сравнение с младите пациенти със запазена ФИЛК.

Всички пациенти явили се с Килип клас 3-4 в младата група са екзитирали по време на индексната хоспитализация и те съставляват всички починали пациенти. Съответно висок клас СН при представяне е силен предиктор за летален изход при младите, вероятно с по- изразено негативно влияние , отколкото при възрастните.

Младата възраст сама по себе си се оказва, че не е предиктор за по-добра прогноза по отношение на смъртност. При проведена бинарна логистична регресия и референт пациенти ≤ 45г. **OR** за вътреболнична смърт е **2,343**, 95% CI 0,635– 8,651, p = 0,201.

Не се открива статистическа зависимост между пола, наличието на АХ, ЗД, дислипидемия, съвкупност от РФ, закъснялото представяне в лечебното заведение, предната локализация на МИ, продължителността на болничния престой, наличието на МКБ и риска от летален изход по време на индексната хоспитализация.

.

- *Група 2*

За група 2 статистическа значимост има между показателие: ФИЛК < 50%, висок Килип клас при презентация и наличие на >2 РФ и вероятността за летален изход по време на индексната хоспитализация.

При обзор на литературните данни откриваме някои сходства във факторите, имащи отношение към летален изход по време на индексната хоспитализация. Lv и съавт. (2021) в проучване от 24125 пациента с ОМИ включени от China Acute Myocardial Infarction registry след унивариантен и последващ мултивариантен такъв определят ФИЛК, заедно с пола, класа по Килип, сърдечния арест при приемането, като независими предиктори за вътреболнична смъртност при пациенти ≤45г. Според Chua и съавт. (2010) само Килип клас 3 и 4 биха могли да са фактор с влияние върху болничната смъртност при млади, докато при възрастни това са полът, статут на непушач, ХБН и Килип клас 3 и 4. В настоящия анализ не е проследено наличието на ХБН с оглед определянето му като прогностичен фактор в изследваната популация.

Не се открива статистическа зависимост между пола и леталния изход по време на болничния престой в група 1.

Женският пол е определян като такъв с по-лоша прогноза сред младите пациенти с ОМИ в повечето налични съобщения. Така DeFilippis и съавт. (2020) считат, че дори след корекция спрямо разликите в РФ и лечението в Young MIregistry study младите жени са имали по-висока честота на смърт по всяка причина. Няколко проучвания посочват двукратно по-висока смъртност при женския пол (Mehta и съавт., 2016; Chandrasekhar и съавт., 2018). The Partners YOUNG-MI Registry (DeFilippis и съавт. 2020) не откриват разлика във вътреболничната смъртност между половете, като дори при мъжете е по-висока, но корегираната дългосрочна

смъртност по всяка причина при младите жени 1.63 пъти по-висока от тази при младите мъже. The Partners YOUNG-MI Registry study доказва, че младите жени с МИ са по рядко подложени на СКАГ и реваскуларизация и по-рядко лекувани според гайдлайните в сравнение с мъжете. Те по-рядко са със STEMI и по-често имат NOCD, ЕКБ и по-слабо изразено атеросклеротично засягане. Според GENESIS PRAXY (Khan и съавт., 2013) младите жени значително по-често се представят без гръдна болка, от мъжете, което е една от детерминантите за по-висока болнична смъртност при тях. Според VIRGO study младите жени с МИ освен всичко имат и по-тежък РФ профил, сравнено с мъжете (Bucholz и съавт., 2017). Всички тези особености биха могли да са част от причината за по-лоша прогноза при жените от младата възрастова група. И все пак относно болничната смъртност във VIRGO study женския пол не е бил предиктор за по-висока такава.

В настоящото проучване малкия брой жени в група 1, биха могли да са една от причините за подценяване на женския пол като фактор асоцииран с по-лош болничен изход.

8. Едно- и двугодишно проследяване

Преобладава мнението, че младите пациенти с ИБС представляват относително ниско-рискова популация в прогностичен аспект, сравнено с по-възрастните пациенти.

Още преди широкото навлизане на интервенционалната реперфузионна стратегия при лечението на ОКС, проучвания от 80-те и 90-те години предполагат, че резултатите са по-благоприятни при млади пациенти с ИБС, отколкото всяка група от по-възрастни пациенти до 7 години след хоспитализация (Klein и съавт., 1987; Chen и съавт., 1995; Zimmerman и съавт., 1995). Младата възраст е определяна като независим

прогностичен фактор за благоприятно клинично протичане след ОМИ във всички възрастови диапазони (Goldberg и съавт., 1998).

Няколко фактора са посочени от Schoenenberger и съавт. (2011), като вероятна причина за по-благоприятна прогноза при младите. Първо - типичната клинична симптоматика, позволяваща по-бърза презентация и лечение; второ - по-често прилагане при младите на терапия, базирана на препоръките; трето - по-слабо представено коронарно атеросклеротично засягане, като последното от своя страна би могло да обясни донякъде сходната и дори по-добрата прогноза при млади пациенти със STEMI, в сравнение с NSTEMI и четвърто по-слабо изразен коморбидитет.

Въпреки това, „тревожни“ резултати относно дългосрочната прогноза при пациенти с ИБС< 40 години докладват Cole и съавт. (2003): 15 годишната обща смъртност е 30%, а при предходен ОМИ - 45%. Предвид потенциалната опасност от преждевременна смърт, дългосрочна инвалидизация и социално-икономически щети при млади пациенти с ОМИ от една страна и посоченият от Jing и съавт. (2016) значително по-висок риск от дългосрочна смъртност, при млади ОМИ пациенти спрямо възрастово съответстваща фонова популация от друга, би могло да се предположи, че прогнозата при млади индивиди не е така бенигнена и те крият резидуален риск, неразпознат при сравнение само между възрастови групи.

В настоящето проучване е анализирана смъртността по всяка причина и съвкупност от нежелани СС събития – MACE на 1 и 2 година.

Смъртността на края на първата година в група 1 е сигнификантно по-ниска в сравнение с група 2 (3,4% спрямо 13,3%; p- 0,044), като предвид липсата на смъртни случаи във втората година от проследяването, разликата за целия период става по-значима (3,4% спрямо 15,5%; p-0,021). Резултатите по отношение на този показател са по-лоши от съобщените Chen и съавт. (2014) сравняващи прогнозата в три възрастови групи

пациенти с ОМИ (<45г.; 45-60г. и >60г.) като едногодишната смъртност е била съответно 0%, 0,43% [95%CI: 0–0,91%] и 2,26% [95%CI:1,65–2,87%] (p < 0.001), от Lv и съавт. (2021), които посочват 1,5% спрямо 7,9% за смърт по всякаква причина при 2-годишно проследяване на групи пациенти с ОМИ съответно под и над 45г. (p < 0,0001), като разликата е със статистическа значимост. Като средносрочна прогноза (среден период на проследяване 3,0г.) Rathod и съавт. (2016) отчитат отново по-ниски нива на смърт по всяка причина в сравнение с настоящия анализ: сигнификантно по-ниска смъртност при младите пациенти, сравнено с тези над 45г. (2,7% срещу 12,5%; p < 0,0001). Младата възраст е определена като предиктор за по-добра прогноза по отношение на смърт по всяка причина. В проследената в настоящето проучване пациентна популация при проведена бинарна логистична регресия младата възраст е предиктор за по-ниска едногодишна смъртност по всяка причина, с гранична сигнификантност (p-0,062; OR 4,282: 95% CI, 0,931-19,706) 706), а за двугодишен период влиянието е още по-изразено (p-0,035; OR 5.060: 95% CI, 1,113- 22,995). Съответно младата възраст е предиктор за по-добра прогноза по отношение на смъртност за периода на проследяване и не се оказва фактор по отношение на нито едно от останалите MACE по отделно или за съвкупността от нежелани събития при двугодишно проследяване (p- 0,747; OR 1,208: 95% CI, 0,383- 3,812).

Hoit и съавт. (1986) сравняват едногодишната заболеваемост и смъртност в проучване, сравняващо 3 групи пациенти, като най-младата е била <45г. Тя също е била ниска при младите пациенти (2,6%), сравнено с 10,3% и 24,4%, съответно в другите две възрастови групи.

Съответно резултатите относно преживяемост (96,6%) и преживяемост без MACE (70,7%) в проследената българска млада популация са по-неблагоприятни в сравнение с предходни анализи.

Fournier и съавт. (2004) съобщават за преживяемост от порядъка на 99% и преживяемост без MACE – 88% при едногодишно проследяване.

По-високи честоти на смъртност за млада група ОМИ пациенти при двугодишно проследяване докладват Shiraishi и съавт. (2006), както и липса на сигнификантна такава между двете възрастови групи (втората е лимитирана в диапазона 60 и 70г.)- съответно- 4,8% спрямо 6,8%. В доклада си, те са демонстрирали за първи път, че средносрочната прогноза при млади пациенти с ОМИ е сравнима с тази при пациенти между 60 и 70г. в Япония.Все пак кривите на преживяемост и преживяемост без събития са показали известно, несигнификантно разминаване около 2-та година. Авторите предполагат, че периодът на проследяване вероятно е прекалено кратък за да се изявят сигнификантни разлики.

Очаквано по-лоши резултати, проследявайки младата популация след ОМИ за период от 24 месеца са представени от Anderson и съавт. (2008) по отношение на смърт по всяка причина (6,9%) при селектирани високорискови пациенти с ФИЛК ≤ 35%.

Рядко при преглед на литературата се срещат и противоположни мнения при сравнение на кратко- и средносрочната прогноза. Например Vedin и съавт. (1975) при проследяване на 440 пациента не откриват разлика по отношение на едногодишната смъртност при пациенти под и над 55г. Zukel и съавт. (1969) в свое проучване посочват дори по-висока едногодишна смъртност при пациенти под 40 годишна възраст. Трябва да се отбележи, че преживялите ОМИ млади пациенти са имали по-добра дългосрочна прогноза, сравнено с възрастните.

Arora и съавт. (2019) в ARIC Community Surveillance Study при сравнение на половите различия в прогнозата на млади пациенти с ОМИ (35-54г.) съобщават за нива на едногодишна смъртност по всяка причина при жените и мъжете, съответно 9% срещу 7%, а сърдечно съдова такава - 5% срещу 3% (P-0,08). Посочените стойности надхвърлят тези в

проследената българска популация в настоящето проучване. След корегиран анализ за раса, географско местоположение на болницата и година на приемане, рискът от 1-годишна смъртност по всякаква причина е бил сравним при жените и мъжете (HR = 1,10; 95% CI: 0,83 – 1,45).

Полът като променлива в представения от нас анализ няма статистическа значимост по отношение на показателите едногодишна и двугодишна смърт по всяка причина (p- 1,000 за група 1).

Висока честота на MACE се установява в периода на проследяване. Честотата на пациенти с настъпило поне 1 MACE за първата година е съответно 29,3% за група 1 и 35,1% за група 2 (p-0,461), а за втората съответно 8,9% спрямо 10,7%, като не е открита сигнификантна разлика. За нито едно от нежеланите събития по отделно, както и за съвкупността от MACE за 2 г. не е регистрирана значима разлика между групите, освен по отношение на смъртност по всяка причина. Последният резултат е в съответствие с данните от AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study, където Shiraishi и съавт. (2006) докладват за липса на разлика в средносрочната прогноза на пациенти с ОМИ, лекувани интервенционално в две възрастови групи, без да има разлика в нито едно MACE, дори по отношение на смъртността.

Подобно, но за по-дълъг период на проследяване от 53,4 ± 44,2 месеца за младите и 45,5 ± 43,4 месеца за по-възрастните Chua и съавт. (2010) не наблюдават сигнификантна разлика в честотата на повторна PCI и реинфаркт между двете групи. Въпреки това смъртността за проследения период е била сигнификантно по-ниска при младата група.

Основен дял на нежеланите събития за група 1 заема рецидив на стенокардия (19,6%), последвано от рехоспитализация по повод СН (7,1%) и непланирана реваскуларизация при 5,4% от пациентите за първата година; рецидив на стенокардия е бил най-чест в група 1 и за втората година при 7,1% от пациентите, а останалите събития са с много ниска

честота. Рецидивът на стенокардия е с по-висока честота при младите пациенти в сравнение с възрастните за целия проследен период, въпреки че това нежелано събитие заема съществен дял и в група 2.

Честотата на нежелани събития е по-висока в сравнение с докладвани до момента в литературата. В голямо проспективно, обсервационно проучване от China Acute Myocardial Infarction registry, Lv и съавт. (2021) съобщават за много по-ниска честота на MACE - 2,2% спрямо 8,1% за 2-годишен период при същите възрастови групи, като откриват сигнификантна разлика. Проследените MACE са били: смърт по всяка причина, рекурентен МИ и мозъчен инсулт, което до някъде обяснява голямото разминаване в честотите. И все пак дори по отношение на смърт по всяка причина и рекурентен МИ авторите докладват по-ниски честоти, съответно 2% и 0,1% за младите пациенти. Не е имало нито един инсулт в цялата проследена от нас популация пациенти. Без да е включена в MACE авторите опоменават честота на рехоспитализация по повод СН - 3,0% срещу 8,1% (p <0,0001), като по отношение на младите пациенти, честотата е по-ниска от тази в група 1 от настоящия анализ.

Относно събитието рецидив на стенокардия за 1г. след ОМИ при млади пациенти Incalcaterra и съавт. (2013) също съобщават за сравнително високи честоти, донякъде в съответствие с нашите резултати, като дефинират- рекурентно исхемично събитие като съвкупност от нов епизод от ангина или инфаркт, налагащ хоспитализация- 13,5%.

Високи нива на MACE дефинирани като смърт по всяка причина, рекурентен МИ, инсулт и реваскуларизация на таргетна лезия (TVR) съобщават Rathod и съавт. (2016) в данни от обсервационно кохортно проучване, включващо 3618 пациента със STEMI, третирани с primary PCI за среден период на проследяване 3.0г.- 12.8% срещу 22.9%; p<0.0001 за групи ≤ 45г. и > 45г., като предвид разликите в дефинициите на MACE има

относително съответствие с данните от настоящето проучване, а по отношение на рекрентния МИ също се отчита сходствос нашите резултати.

Zimmerman и съавт. (1995) подкрепят хипотезата, че по-добрата преживяемост на младите пациенти, вероятно е свързана с по-слабо атеросклеротично коронарно засягане и се основават на високия процент ангиографски нормални коронарни артерии и ЕКБ в своето проучване, като тези пациенти са били с подобрена преживяемост, дори след корекция спрямо променливи като коронарна анатомия, ФИЛК и лечение. Проучването е инициирано преди въвеждане на тромболитичната терапия като метод на лечение. След 5-годишен период обаче се наблюдава тревожно намаление на преживяемостта, като е описана смъртност, надхвърляща 15% на седмата година (Zimmerman и съавт., 1995) и 25- 29% на 15 година (Fournier и съавт., 2004; Awad-Elkarim и съавт., 2009).

Рецидивът на стенокардия има субективен характер, подсилващ се от ретроспективния анализ на проучването и е оценен изцяло анамнестично. В оценката му не е включено индуциране на исхемия за доказване на правдоподобност на оплакванията. Като недостатък отчитаме липса на степенуване според съществуващи скорове.

Включването на рецидивът на стенокардия в нежеланите събития е от значение, особено за младата популация пациенти след ОМИ. Според TRANSLATE-ACS Study 29.3% от пациентите с ОМИ съобщават за ангинозна симптоматика до 6 седмица след PCI, а 38,9% за период от 12м., като и в двата случая основен предиктор за поява на събитието е младата възраст. Изненадващо непълната реваскуларизация след PCI не е била фактор за поява на ангина (Fanaroff и съавт., 2017). В проучванията PREMIER and TRIUMPH честотата на ангина след ОМИ е около 20% и също е наблюдавана по-висока честота при млади пациенти (Maddox и съавт., 2008; Doll и съавт., 2016).

Висока честота на ангина след МИ се съобщава и при пациенти без обструктивна КАБ, която е по-честа при младата популация пациенти, както сочат и резултатите от настоящия анализ. Според мултицентрови проучвания 1 от 4 пациенти съобщават за ангина до 1г. след МИ и честотата е поне толкова висока като при пациенти с обструктивна КАБ. Съответно честотата на рехоспитализация не се различава сигнификантно. Предвид невъзможността за интервенционално повлияване при тези пациенти е необходима по-агресивна медикаментозна терапия, базирана на препоръките, с програми за подобряване на къмплайънса на пациентите.

Високият процент на рецидив на стенокардия в проучваната млада пациентска популация независимо от субективния си характер би могъл да е фактор от психо-социална гледна точка. Пациентите с персистираща стенокардия сигнификантно по-често съобщават за затруднения в извършване на ежедневни активности и имат по-често умерена до тежка тревожност и депресия и съответно влошено качество на живот (Fanaroff и съавт., 2017). От друга страна е открита и обратна взаимовръзка-пациентите със симптоми на депресия са с по-висока вероятност да изявят ангинозна симптоматика в периода 1г. след МИ, което е от решаващо значение за осигуряването на оптимална амбулаторна грижа за пациенти след МИ. Пациентите с депресивни симптоми са изложени на повишен риск от голямо разнообразие от неблагоприятни сърдечни събития, включително сърдечна смърт и последваща хоспитализация (Maddox и съавт., 2008). Shah и съавт. (2016a) считат, че идентифицирането и лечението на депресията след МИ при млади пациенти е от съществено значение.

Ранното идентифициране на стресовите разстройства след МИ е от особено значение при млади пациенти, където те от една страна са по-чести, от друга резултират в социални, психологически и икономически последствия поради намалена трудоспособност в разцвета на живота и от

трета са фактор за последващи неблагоприятни СС събития. Психичното здраве на тези пациенти би следвало да е фокус в рехабилитационните програми след МИ (Grodzinsky и съавт., 2015).

В настоящата серия е проведен многофакторен анализ с оглед определяне прогностичното влияние на качествени и количествени променливи върху смъртността по всяка причина и MACE за период от 24м. след индексната хоспитализация.

Младата възраст сама по себе си е предиктор за по-добра прогноза по отношение на смъртността за 2г., но не и за MACE за този период.

За група 1 се оказва, че нито един фактор няма категорично прогностично влияние, по отношение на смъртността. Една от причините вероятно е малкия брой екзитирали млади пациенти за този период. За група 2 предиктори за повишен риск от смърт по всяка причина са Килип клас при приемане >2, наличие на МКБ и по-продължителен болничен престой.

По отношение на MACE за периода на проследяване за група 1 фактори, повишаващи риска от настъпване на неблагоприятно събитие са: ФИЛК < 50%, предна локализация на МИ и наличие на >2 РФ, а в група 2: ФИЛК < 50%, предна локализация на МИ и наличие на МКБ.

В противовес на получените резултати, при преглед на литературата на проучвания с подобен дизайн за сходен период на проследяване са дефинирани предиктори за влошена краткосрочна и средносрочна прогноза при млади пациенти след ОМИ.

Още през 1987г. Klein и съавт. (1987) преди рутинното навлизанне на реперфузионната терапия определят броя на засегнатите артерии и ФИЛК, като най-важните предиктори за повишен риск от смъртност, както при възрастните, така и при младите пациенти.

Lv и съавт. (2021) определят ФИЛК, ниво на креатинин и ниво на образование като променливите, свързани с 2-годишната смъртност при

млади пациенти. Кумулативните нива на смърт по всяка причина и MACCE са сравними между младите жени и по-възрастните мъже.

Trzeciaki съавт. (2017) определят като най-силни независими предиктори, увеличаващи 12-месечния риск от MACE при пациенти на възраст под 40 години - клас 3 или 4 по Килип при представяне ([HR], 6,82; 95% CI, 3.44–13.52; P <0,0001) и всяко 5% намаление на ФИЛК (HR, 1,29; 95% CI, 1.16–1.43; P <0,0001), оценено по време на хоспитализация, по повод ОМИ.

Incalcaterra и съавт. (2013) при едногодишно проследяване на пациенти след ОМИ ≤ 45г. посочват, че АХ и обезитаса са били свързани с по-висока честота на нов епизод на ангина или инфаркт, като тенденция за сигнификантност е имало и за ЗД. При по-дългосрочно проследяване (4.9±1.6 години) нито един СС РФ не е бил сигнификантно свързан с нови събития. Авторите заключават, че въпреки че РФ, най-често свързани с КАБ при възрастни пациенти, а именно АХ и ЗД са били по-рядко представени при младите, са изиграли прогностична роля.

Значението на РФ по отношение на прогнозата на млади пациенти след МИ изтъкват и Anderson и съавт. (2008) във VALIANT trial. Авторите посочват, че има сигнификантна взаимовръзка между възрастта и тютюнопушенето и възрастта и АХ по отношение на прогнозата за период от 24 месеца, като при млади пациенти, рискът дължащ се на тези РФ е бил по-голям от този при възрастни. От тези РФ само тютюнопушенето е било по-често при младите пациенти. След коригиране за важни ковариати, тютюнопушенето е било свързано с по-голям риск от събития след МИ при младите, отколкото при по-възрастните пациенти и рискът, дължащ се на тютюнопушенето е намалявал с напредване на възрастта <45 годишни, HR 1,6 [95% CI; 1,1-2,5]; ≥45годишни, HR 0,9 [95% CI 0,9-1,1]; P = 0,014.

Fournier и съавт. (2004) определят дългосрочната прогноза и функционалния статус при млади пациенти с ОМИ като не толкова

благоприятни, особено при налична намалена ФИЛК и периферна артериална болест.

Според Shiraishi и съавт. (2005) младите пациенти с MACE, в сравнение с тези без са имали сигнификантно по-често МКБ, а при по-възрастните пациенти, тези с MACE са били по-често с МКБ, предходен МИ и сигнификантно по-дълъг болничен престой в сравнение с пациентите без MACE. ФИЛК не е била предиктор за MACE при нито една от групите (NS) при средносрочно проследяване.

Липса на определяне на категоричен предиктор за влошена прогноза по отношение на смъртност при младите пациенти вероятно произлиза от малката извадка млади пациенти, по-кратък период на проследяване и невключване на някои вариабилни като ХБЗ, предходен МИ, предходна PCI, PCI без инсерция на стент, фамилна анамнеза за ИБС, ниво на образование и т.н., което е отчетено като недостатък в настоящия анализ.

За отбелязване са и данни от ретроспективно кохортно проучване от по-дългосрочно проследяване на млади пациенти с ОКС, третирани с PCI (Yagel и съавт., 2021), като средният период на проследяване е бил 9.1±4.6 години. Като най-силни предиктори за MACCE и/или смъртност са определени: PCI без инсерция на стент; засягане на LAD и АХ, а в линеарен мултивариантен регресионен модел най-силния предиктор за рекурентно събитие е бил АХ (P - 0,004). Авторите подчертават, че противно на очакванията, засягащи дългосрочната прогноза след PCI стратегия за по-благоприятни резултати, те не са били потвърдени в проведното проучване. Те си обясняват този резултат с факта, че инвазивния подход повлиява най-вече краткосрочната прогноза, до 1 година, след което фактори като модификация начина на живот и комплайънс имат по-важна роля в дългосрочната прогноза.

В съответствие с данните от настоящия анализ, че младите пациенти с наличие на повече РФ са имали по-голяма вероятност за MACE до

втората година отново се подчертава належащата нужда от ранна идентификация и модификация на РФ при млади пациенти и насърчаване на придържане към ефективна вторична профилактика.

Високата честота на MACE при пациенти с левокамерна дисфункция посочва необходимостта от по- строго проследяване на този високорисков контингент, оптимално придържане към възможностите за медикаментозна и немедикаментозна терапия според съвременните препоръки, с оглед намаляване на рехоспитализациите, смъртността и подобряване качеството на живот.

Ограничения

Съществуват няколко ограничения, които трябва да бъдат споменати: 1) Това проучване представлява сравнително малка по размер извадката и в бъдеще трябва да се извърши по-голямо проучване, за да се потвърдят нашите открития. При по-голям брой пациенти биха могли да се разкрият полови различия в проследените параметри, а при по-дълго проследяване да се определят категорични предиктори за влошена прогноза 2) Липсват данни относно наличието на хиперкоагулационни състояния или фамилна хиперхолестеролемия при млади пациенти с ОМИ. 3) Пандемията от COVID-19 може частично да е повлияла на заболеваемостта и смъртността при неразпознати лица, тъй като някои пациенти са лекувани в този период. 4) IVUS или OCT не са използвани и могат да бъдат обект на бъдещи изследвания, особено при пациенти с NOCD.

Заключение

България принадлежи към регион с висока СС заболеваемост и смъртност. Въпреки това данните, засягащи особеностите на младите пациенти с ОМИ са оскъдни. Независимо от ниската честота на остри

коронарни инциденти при млади индивиди, те могат да доведат до съществени социални, психологически и икономически последствия, когато настъпят в трудоспособна възраст при пациенти с очаквано голяма продължителност на живота.

В проследената млада българска популация се установява изключително широко разпространение на традиционни атеросклеротични РФ, най-вече тютюнопушене, АХ, дислипидемия, като те имат отношение не само към риска от МИ, но и към прогнозата. Проследените пациенти са високорискови и по отношение на вътреболничната смъртност и се характеризират с висока честота на последващи нежелани събития.

Подчертава се нуждата от ранно разпознаване на коригируемите РФ, подобряване на първичната и вторична профилактика, инициация на образователни програми с оглед скъсяване времето за представяне на пациентите, подобрен достъп до медицинска помощ и висока информираност на клиницистите с цел ранно разпознаване на заболяването и съответно по-ефективно лечение с оглед намаляване на заболеваемостта, инвалидизацията и смъртността при тази група пациенти, определяна изходно като нискорискова.

VII. ИЗВОДИ

На базата на проведената литературна справка и резултатите от статистическия анализ, включително сравнителен между групите пациенти с ОМИ могат да се направят следните изводи в отговор на поставените задачи:

1. ОМИ е релативно рядък при млади индивиди. Поради това пациенти с преждевременен ОМИ са пренебрегвани в много клинични проучвания. Високият риск от инвалидизация и смъртност в резултат от ССЗ, включително при млади пациенти налага поставяне на фокус върху тази недобре проучена популация. Тя се отличава с особености в демографския, рисков, клиничен профил, ангиографските характеристики и прогнозата в сравнение с по-възрастните пациенти. Оскъдни са данните за характеристиките на тези пациенти в регион като Югоизточна Европа и в частност в България, характеризиращ се с едни от най-високите възрастово-стандартизирани нива на DALY, дължащи се на ИБС.

2. Не се установява тенденция за по-ранно представяне на проследените пациенти в младата възрастова група (средна възраст - 39,74±4,97 години), сравнено с докладваните до момента данни. Абсолютен превес на мъжкия пол спрямо женския се наблюдава в група 1 (p= 0,001). В група 2 преобладаващ, но сигнификантно по-малък е делът на мъжете сравнено с този в група 1. Тези резултати са в съответствие с наличните до момента данни от големи проучвания.

Изследваната пациентна популация и в двете възрастови групи е изходно по-високорискова спрямо сходни популации, описани в предходни проучвания. Младите пациенти с ОМИ имат същите

традиционни за ИБС РФ, но се отличават със специфичен рисков профил. Наблюдават се сигнификантни разлики в двете групи по отношение на 3 РФ - тютюнопушене, АХ и обезитас и гранична сигнификантност за ЗД. Младите пациенти имат значително по-висока честота на РФ - мъжки пол и тютюнопушене и по-ниска на АХ, обезитас и ЗД.

Открива се сигнификантна разлика между групите по отношение на честотата на предходна реваскуларизация - 3,3% в група 1 и 24,3% в група 2- $p<0,001$

3. Младата популация пациенти с ОМИ имат значително по-късо време на представяне в лечебното заведение от началото на симптоматиката в сравнение с възрастните. Не се откриват разлики между двата пола по отношение на този показател при младите. Резултатите са в съответствие с тези от публикувани регистри и проучвания.

Въпреки това близо една трета от пациентите с преждевременен МИ се представят след шестия час от началото на симптомите.

4. Пациентите под 45г. се презентират с по-нисък клас СН, в сравнение с тези над тази възраст и при тях преобладава STEMI спрямо NSTEMI. Ниският клас по Килип е фактор, предсказващ по-благоприятна болнична прогноза.

5. Мнозинството от пациентите с преждевременен ОМИ имат запазена ФИЛК и не се открива значима разлика по отношение на този показател по време на болничния престой между двете възрастови групи.

Не съществува сигнификантна разлика и по отношение на средните стойности на маркерите за миокардна некроза между групите. Ако се възприеме хипотезата, че те биха могли да са маркер за степента на миокардна увреда, то са съответни на резултатите, показващи липса на значима разлика във ФИЛК.

6. Младите пациенти с ОМИ имат характерен ангиографски профил. Те са най-често с ЕКБ, по-слабо атеросклеротично коронарно засягане от възрастните, по-рядко ангажиране на LMA, най-честа IRA е LAD и имат сигнификантно по-висока честота на NOCD, спрямо възрастните пациенти. Съответно средният брой имплантирани стентове на пациент в младата група е сигнификантно по-малък.

7. По отношение на инвазивната стратегия при лечението на ОКС в проследената българска пациентска популация се наблюдава пълно придържане към утвърдените актуални Европейски препоръки за лечение на пациенти с ОКС. Установява се висок процедурен успех >90%, дефиниран по степента на постпроцедурен TIMI кръвоток.

8. Вътреболничната прогноза при млади ОМИ пациенти е относително благоприятна в сравнение с по-възрастните, като сигнификантна разлика се открива само по отношение на усложненията, но не и на смъртността. Последната е по-висока от посочената в предходни проучвания със сходен дизайн.

Фактори, обуславящи по-висок риск от летален изход по време на индексната хоспитализация в група 1 са редуцирана ФИЛК < 50% и Килип клас при приемане > 2, а в група 2 - редуцирана ФИЛК < 50%, Килип клас при приемане > 2 и наличие на >2 РФ.

Въпреки изключително рядката честота на МИ при млади жени, те са определяни като високорискова група с висок леталитет. Вероятно предвид малкия брой жени в проследената от нас млада група, женският пол не е дефиниран като предиктор за повишена вътреболнична смъртност.

9. Относително благоприятна е прогнозата при млади пациенти след ОМИ по отношение на смърт по всяка причина, но не и по отношение на MACE за двугодишен период. Установяваме висока честота на нежелани събития при младата популация. Необходимо е сравнение със здрави

индивиди от фоновата популация, съответстващи по пол и възраст за екзактна прогностична оценка.

10. Рецидивът на стенокардия е с висока честота в проследената млада популация. Предвид установената двустранна взаимовръзка между ангината след ОМИ и депресивните състояния, особено при млади индивиди и съответно повишен риск от неблагоприятни сърдечни събития, включително сърдечна смърт и последваща хоспитализация, както и влошено качество на живот се подчертава нуждата от подобряване на рехабилитационните програми и фокус върху психичното здраве.

11. Младите пациенти с по-тежък изходен рисков профил, ниска ФИЛК и предна локализация на МИ вероятно имат влошена прогноза по отношение на МАСЕ при двугодишно проследяване.

12. Подчертава се необходимостта от ранно разпознаване на модифицируемите РФ, подобряване на първичната и вторична превенция, инициация на образователни програми за млади хора с оглед скъсяване на времето до първи медицински контакт, повишаване осведомеността на клиницистите за разпознаване на това състояние и по-ефективно лечение на тази конкретна група от населението, изходно приемана за нискорискова с цел редуциране на инвалидността и преждевременната смъртност от ССЗ.

VIII. ПРИНОСИ

1. За първи път в България се извършва оценка на изходните характеристики, рисковия профил, клиничното представяне, ангиографската находка, вътреболничните и двугодишни резултати при млади пациенти на възраст ≤45г. с ОМИ, като получените данни са сравнени с тези при пациенти >45г. с ОМИ.

2. За първи път в България и едно от малкото подобни проучвания в наличната литература с представен сравнителен анализ между две възрастови групи (≤45г. и пациенти >45г. с ОМИ) по отношение на ангиографската находка, вътреболничните усложнения и смъртност, изцяло базирано на резултатите от интервенционално лекувани пациенти, съгласно съвременните методични указания. Мнозинството от съществуващи данни до сега включват сравнение на смесени популации пациенти, подложени на оптимална медикаментозна терапия, тромболиза, фармако-инвазивна стратегия, PCI, CABG.

3. За първи път в България дефиниране на характерен рисков профил на млад пациент с ОМИ. Наблюдава се абсолютно преобладаване на мъжкия пол, превалиране на тютюнопушенето в сравнение с възрастни пациенти, особено висока честота на АХ и дислипидемия и висок дял на пациенти с ≥2 РФ в проследената млада българска популация. Потвърждава се ролята на тютюнопушенето като основен РФ за ОМИ при млади индивиди. Тези данни биха могли да очертаят бъдещи насоки за първична и вторична профилактика с оглед намаляване на заболеваемостта и смъртността.

4. Представя се характерен ангиографски профил на младия пациент с ОМИ: по-слабо атеросклеротично засягане, преобладаване на

ЕКБ, най-често засягане на LAD като IRA, по-рядко засягане на LMA и сигнификантно по-висока честота на МИ при необструктивна КАБ.

5. Определяне на проследена млада българска популация пациенти с ОМИ като високорискова, с риск доближаващ се до този на възрастните пациенти.

6. Определен е високорисков контингент при пациентите под 45г., чрез анализ на факторите повлияващи върху риска от летален изход по време на индексната хоспитализация (редуцирана ФИЛК <50% и Килип клас при приемане >2). Пациенти с тези характеристики налагат повишено внимание по време на болничния престой, придържане към съществуващите препоръки за лечение.

7. Установява се относително благоприятна прогноза при млади пациенти след ОМИ по отношение на смърт по всяка причина, но не и по отношение на MACE и преживяемост без MACE за двугодишен период. Установяване на висока честота на нежелани събития при младата популация. Провеждане на анализ на факторите с евентуално влияние върху посочените показатели.

8. Доказва се много висока честота на рехоспитализация по повод СН, рецидив на ангина и непланирана реваскуларизация за двугодишен период, сходна до тази при възрастните с негативен социално-икономически аспект. На базата на установената висока честота на рецидив на стенокардия при млади с ОМИ и предвид установената двустранна взаимовръзка между ангината след ОМИ и депресивните състояния, съответно качеството на живот се акцентуира върху нуждата от подобряване на рехабилитационните програми и фокус върху психичното здраве.

IX. БИБЛИОГРАФИЯ

Байчев Х, Костадинова Е, Партенова А, Генова К, Шалганов Ч. Магнитно-резонансно доказване на MINOCA при подлежаща неисхемична дилатативна кардиомиопатия: клиничен случай. Българска Кардиология, 2022, 28(2):130-136.

Димитров Г, Самарджиева М, Станков З, Ге

цов Я, Симова Я, Златарева Н, Адам Г, Петров И. Перкутанно лечение на междукамерен дефект, причинен от MINOCA. Българска Кардиология, 2020, 26:4:61-67.

Димитрова ИНа, Трендафилова Д. Миокарден инфаркт при бременни. Сърдечно-съдови заболявания, 2023, 54(2), 35-41.

Димитрова ИНб, Трендафилова Д. Миокарден инфаркт при необструктивни коронарни артерии (MINOCA). Сърдечно-съдови заболявания, 2023, 54(2), 3-11

Емилова Н, Христова Ж, Лозанов В, Господинова М, Димитров С, Милчева Н, Денчев С. Миокарден инфарктпри пациенти с необструктивна коронарана болест. Българска Кардиология, 2018, 24(2): 74-78.

Илиева Р., Славчев Б., Гудев А. Остър миокарден инфаркт при необструктивна коронарна атеросклероза. МЕДИНФО, 2019; 19:42-44.

Петров И, Златарева-Гронкова Н, Кундурджиев Т, Димитрова В (2020) Остър миокарден инфаркт, артериална тромбоза и тромбофилия при млади пациенти. Българска Кардиология 26(4): 26-39. https://doi.org/10.3897/bgcardio.26.e58770.

Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C; Writing Committee. European society of cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. Eur Heart J. 2018; 39:3353–3368. doi: 10.1093/eurheartj/ehy080

Aggarwal A, Aggarwal S, Goel A, Sharma V, Dwivedi S. A retrospective case-control study of modifiable risk factors and cutaneous markers in Indian patients with young coronary artery disease. JRSM Cardiovasc Dis. 2012; 1(3):cvd.2012.012010. doi: 10.1258/cvd.2012.012010.

Al-Aqeedi RF, Al-Nabti AD. Drug-eluting stent implantation for acute myocardial infarction during pregnancy with use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, aspirin and clopidogrel. J Invasive Cardiol. 2008; 20:E146–E149.

Alizadehasl A, Sepasi F, Toufan M: Risk factors, clinical manifestations and outcome of acute myocardial infarction in young patients. J Cardiovasc Thorac Res. 2010, 2:29-34.

Alshahrani H, McConkey R, Wilson J, Youssef M, Fitzsimons D. Female gender doubles pre-hospital delay times for patients experiencing ST segment elevation myocardial infarction in Saudi Arabia. Eur J Cardiovasc Nurs. 2014; 13(5):399-407. doi: 10.1177/1474515113507159.

Anderson RE, Pfeffer MA, Thune JJ, McMurray JJ, Califf RM, Velazquez E, White HD, Rouleau JL, Skali H, Maggioni A, Solomon SD. High-risk myocardial infarction in the young: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. Am Heart J. 2008 Apr;155(4):706-11. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.016.

Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. Nat Rev Cardiol. 2018; 15(4):230-240. doi: 10.1038/nrcardio.2017.154. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29022571.

Anjum M, Zaman M, Ullah F. Are Their Young Coronaries Old Enough? Angiographic Findings In Young Patients With Acute Myocardial Infarction. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2019; 31(2):151-155.

Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A, Porterfield D, Blankstein R, Rosamond WD, Bhatt DL, Caughey MC. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2019; 139(8):1047-1056. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137.

Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, Eagle KA, White K, Mehta RH, Knobel E, Collet JP; GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J. 2005; 149(1):67-73. doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.003.

Awad-Elkarim AA, Bagger JP, Albers CJ, Skinner JS, Adams PC, Hall RJ. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing. Heart 2003; 89:843–7.

Awad-Elkarim AA, Bagger JP, Albers CJ, Skinner JS, Adams PC, Hall RJ. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing. Heart. 2003 Aug;89(8):843-7. doi: 10.1136/heart.89.8.843. PMID: 12860853; PMCID: PMC1767794.

Azin Alizadehasl, Farnaz Sepasi, Mehrnoosh Toufan. Risk factors, Clinical manifestations and Outcome of Acute Myocardial Infarction in Young Patients. J Cardiovasc Thorac Res 2010; Vol.2 (1): 29-34

Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkila J, Kristinsson A, Moulopoulos S, Paolasso EA, Van der Werf T, et al. Acute myocardial infarction in the young--the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. Eur Heart J. 1995; 16(3):313-6.

Barbash GI, White HD, Modan M, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. Circulation. 1993; 87:53–58.

Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of thrombophilia in pregnancy. Thrombosis. 2013; 2013:516420. doi: 10.1155/2013

Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). J Intern Med. 2013; 273:182–185.

Ben Morrison T, Horst BM, Brown MJ, Bell MR, Daniels PR. Bridging with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for periprocedural management of antiplatelet therapy in patients with drug eluting stents. Catheter Cardiovasc Interv. 2012; 79:575–582. doi: 10.1002/ccd.23172

Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2017; 135:e146-e603.

Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1998 Jun 4;338(23):1650-6. doi: 10.1056/NEJM199806043382302. PMID: 9614255.

Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med. 1998; 338(23):1650-6.

Bucholz EM, Strait KM, Dreyer RP, Lindau ST, D'Onofrio G, Geda M, Spatz ES, Beltrame JF, Lichtman JH, Lorenze NP, Bueno H, Krumholz HM. Editor's ChoiceSex differences in young patients with acute myocardial infarction: a VIRGO study analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2017;6:610–622

Burchill LJ, Lameijer H, Roos-Hesselink JW, Grewal J, Ruys TP, Kulikowski JD, Burchill LA, Oudijk MA, Wald RM, Colman JM, et al. Pregnancy risks in women with pre-existing coronary artery disease, or following acute coronary syndrome. Heart. 2015; 101:525–529. doi: 10.1136/heartjnl2014-306676

Bush N, Nelson-Piercy C, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M; UKOSS. Myocardial infarction in pregnancy and postpartum in the UK. Eur J Prev Cardiol. 2013; 20:12–20. doi: 10.1177/1741826711432117

Butler R, Webster MW, Davies G, Kerr A, Bass N, Armstrong G, Stewart JT, Ruygrok P, Ormiston J. Spontaneous dissection of native coronary arteries. Heart. 2005; 91(2):223-4. doi: 10.1136/hrt.2003.014423.

Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Aug 25:ehad191. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Epub ahead of print. PMID: 37622654.

Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, Kiefe CI, Frederick PD, Sopko G, Zheng ZJ; NRMI Investigators. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. JAMA. 2012; 307(8):813-22. doi: 10.1001/jama.2012.199.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of coronary heart disease--United States, 2006-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 14; 60(40):1377-81.

Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy Mortality Surveillance System. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm. Updated February 4, 2020. Accessed April 23, 2020

Champney KP, Frederick PD, Bueno H, Parashar S, Foody J, Merz CNB, Canto JG, Lichtman JH, Vaccarino V, NRMI Investigators. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. Heart 2009; 95:895–899

Chan CM, Chen WL, Kuo HY, Huang CC, Shen YS, Choy CS, Chen JH. Circadian variation of acute myocardial infarction in young people. Am J Emerg Med. 2012; 30(8):1461-5. doi: 10.1016/j.ajem.2011.11.019.

Chan MY, Woo KS, Wong HB, Chia BL, Sutandar A, Tan HC. Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction. Singapore Med J. 2006; 47(1):27-30.

Chandrasekhar J, Gill A, Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. Int J Womens Health 2018;10:267–284.

Chaudhary P, Agarwal N, Kulshrestha M, Kumar A, Chaudhary S, Gupta S. Assesment of myocardial infarction in young patiens. Int J of Cont Med Research. 2016; 3:3467-3470.

Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. Chest. 1995; 108(2):364-9. doi: 10.1378/chest.108.2.364.

Chen TS, Incani A, Butler TC, Poon K, Fu J, Savage M, Dahl M, Callow DE, Colburn D, Hammett C, Walters DL. The demographic profile of young patients (<45 years-old) with acute coronary syndromes in Queensland. Heart Lung Circ. 2014; 23(1):49-55. doi: 10.1016/j.hlc.2013.05.648.

Chen Y, McClintock TR, Segers S, Parvez F, Islam T, Ahmed A, et al. Prospective investigation of major dietary patterns and risk of cardiovascular mortality in Bangladesh. Int J Cardiol. 2013;167(4):1495-501.

Choudhury L, Marsh JD. Myocardial infarction in young patients. Am J Med. 1999; 107(3):254-61. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00218-1.

Chouhan L, Hajar HA, Pomposiello JC. Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients aged < 35 and > 55 years. Am J Cardiol. 1993; 71(2):157-9. doi: 10.1016/0002-9149(93)90731-q.

Christus T, Shukkur AM, Rashdan I, Koshy T, Alanbaei M, Zubaid M, Hayat N, Alsayegh A. Coronary Artery Disease in Patients Aged 35 or less - A Different Beast? Heart Views. 2011; 12(1):7-11. doi: 10.4103/1995-705X.81550.

Chua SK, Hung HF, Shyu KG, Cheng JJ, Chiu CZ, Chang CM, Lin SC, Liou JY, Lo HM, Kuan P, Lee SH. Acute ST-elevation myocardial infarction in young patients: 15 years of experience in a single center. Clin Cardiol. 2010; 33(3):140-8. doi: 10.1002/clc.20718.

Cole JH, Miller 3rd JI, Sperling LS, Weintraub WS. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. J Am Coll Cardiol. 2003;41(4): 521–8.

Colkesen AY, Acil T, Demircan S, Sezgin AT, Muderrisoglu H. Coronary lesion type, location, and characteristics of acute ST elevation myocardial infarction in young adults under 35 years of age. Coron Artery Dis. 2008; 19(5):345-7. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283030b3b.

Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021; 42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: Eur Heart J. 2021; 42(19):1908. Erratum in: Eur Heart J. 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: Eur Heart J. 2021

Collins JSA, Higginson JDS, McBoyle D, Webb SW. Myocardial infarction during marijuana smoking in a young female. Eur Heart J. 1985; 6:637–638.

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.

Davia JE. Hallal FJ, Cheitlin MD, Gregoratos G, McCarty R, Foote W. Coronary' artery, disease in young patients: arteriographic and clinical review of 40 cases aged 35 and under. Am Heart J 1974; 87:689-96.

DeFilippis EM, Collins BL, Singh A, Biery DW, Fatima A, Qamar A, Berman AN, Gupta A, Cawley M, Wood MJ, Klein J, Hainer J, Gulati M, Taqueti VR, Di Carli MF, Nasir K, Bhatt DL, Blankstein R. Women who experience a myocardial infarction at a young age have worse outcomes compared with men: the Mass General Brigham YOUNG-MI registry. Eur Heart J. 2020; 41(42):4127-4137. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa662.

Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferriéres J, Kirchberger I, Laks T, Havulinna AS, Ruidavets JB, Ferrario MM, Meisinger C, Elosua R, Marrugat J; Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. Heart. 2015; 101(17):1413-21. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307310. Erratum in: Heart. 2018; 104(16):e2.

Denollet J, Sys SU, Brutsaert DL. Personality and mortality after myocardial infarction. Psychosom Med. 1995; 57(6):582-91. doi: 10.1097/00006842-199511000-00011.

Deo R, Lin F, Vittinghoff E, Tseng ZH, Hulley SB, Shlipak MG. Kidney dysfunction and sudden cardiac death among women with coronary heart disease. Hypertension 2008; 51:15

Deo R, Vittinghoff E, Lin F, Tseng ZH, Hulley SB, Shlipak MG. Risk factor and prediction modeling for sudden cardiac death in women with coronary artery disease. Arch Intern Med 2011; 171:1703 – 9.

Desai N, Chaudhry K, Aji J. Impella left ventricular assist device in cardiac arrest after spinal anaesthesia for caesarean section. BMJ Case Rep. 2015; 2015:bcr2015211958. doi: 10.1136/bcr-2015-211958

Doll JA, Tang F, Cresci S, Ho PM, Maddox TM, Spertus JA, Wang TY. Change in angina symptom status after acute myocardial infarction and its

association with readmission risk: an analysis of the Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status (TRIUMPH) Registry. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003205. DOI: 10.1161/JAHA. 116.003205

Dollar AL, Kragel AH, Fernicola DJ, et al. Composition of atherosclerotic plaques in coronary arteries in women less than 40 years of age with fatal coronary artery disease and implications for plaque reversibility. Am J Cardiol 1991; 67:1223-27.

Doughty M, Mehta R, Bruckman D, Das S, Karavite D, Tsai T, Eagle K. Acute myocardial infarction in the young--The University of Michigan experience. Am Heart J. 2002 Jan;143(1):56-62. doi: 10.1067/mhj.2002.120300.

Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. Postgrad Med J. 2005; 81(962):741-5.

Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. Circulation. 2014; 129:1695–1702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054

Emily M Bucholz, Kelly M Strait, Rachel P Dreyer, Stacy T Lindau, Gail D'Onofrio, Mary Geda, Erica S Spatz, John F Beltrame, Judith H Lichtman, Nancy P Lorenze, Hector Bueno, Harlan M Krumholz, Editor's Choice-Sex differences in young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis, European Heart Journal. Acute Cardiovasc Care. 2017; 6(7):610–622. doi.org/10.1177/2048872616661847.

Enas EA, Yusuf S, Mehta JL. Prevalence of coronary artery disease in Asian Indians. Am J Cardiol 1992; 70(9): 945-9.

Fakhir Nafakhi HA. Coronary angiographic findings in young patients with coronary artery disease. Intern J Collaborative Res Intern Med Public Health 2013; 5:48–53.

Fanaroff AC, Kaltenbach LA, Peterson ED, Hess CN, Cohen DJ, Fonarow GC, Wang TY. Management of Persistent Angina After Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the TRANSLATE-ACS Study. J Am Heart Assoc. 2017 Oct 19;6(10):e007007. doi: 10.1161/JAHA.117.007007.

Fazila-Tun-Nesa Malik, Md. Kalimuddin, Nazir Ahmed, Mohammad Badiuzzzaman, Mir Nesaruddin Ahmed, Ashok Dutta, Dhiman Banik, Md. Kabiruzzaman, Habibur Rahman, Tawfiq Shahriar Huq, Md. Farhad Jamal.AMI in very young (aged ≤35years) Bangladeshi patients: Risk

factors & coronary angiographic profile. Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology, 2016;13:1-5.

Fennich H, El Haddaji S, Oukerraj L, Oukerraj L, Zarzur J, Cherti M. Acute myocardial infarction among young adults under 40 years of age. Risk factors, clinical and angiographic characteristics. Cor Vasa 2019; 61:e578–e583.

Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organization and United Nations. Int J Cardiol 2013; 168(2):934–45.

Foody JM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20(2):493-9. doi: 10.1161/01.atv.20.2.493.

Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980 – 2000. N Engl J Med 2007;356:2388 – 98.

Fournier JA, Cabezón S, Cayuela A, Ballesteros SM, Cortacero JA, Díaz De La Llera LS. ong-term prognosis of patients having acute myocardial infarction when ≤40 years of age. Am J Cardiol 2004; 94(8):989-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.051.

Fournier JA, Sánchez A, Quero J, Fernández-Cortacero JA, González-Barrero A. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. Clin Cardiol. 1996 Aug;19(8):631-6. doi: 10.1002/clc.4960190809. PMID: 8864336.

Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110:52.

Fukazawa R. Long-term prognosis of Kawasaki disease: increased cardiovascular risk? Curr Opin Pediatr. 2010;22 (5):587–92.

Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. N Engl J Med. 2000;343(12):840-6

Gao H, Wang Y, Shen A, Chen H, Li H. Acute Myocardial Infarction in Young Men Under 50 Years of Age: Clinical Characteristics, Treatment, and Long-Term Prognosis. Int J Gen Med. 2021 Dec 4;14:9321-9331. doi: 10.2147/IJGM.S334327.

Gibson P, Narous M, Firoz T, Chou D, Barreix M, Say L, James M; WHO Maternal Morbidity Working Group. Incidence of myocardial infarction in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2017;3:198–207. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw060.

Glover M, Kuber M, Warrem S, et al. Myocardial infarction be¬ fore age 36: risk factor and arteriographic analysis. Am J Cardiol 1982; 49:1600-03.

Goel A, Goel D, Yadav Y. A clinical study of risk factors associated with young patients of myocardial infarction. J Evolution Med Dent Sci. 2016; 5:6588-6591. doi: 10.14260/ jemds/2016/1489.

Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. Circulation. 1966; 34(4):679-97. doi: 10.1161/01.cir.34.4.679. PMID: 5921763.

Gohlke H. Sturzenhofecker P, Thilo A, Droste C, Gorhandt L, Roskamm H. Coronary angiographic findings and risk factors in postinfarction patients under the oge of40. In: Roskamm H, ed. Myocardial Infdrction at Young Age. New York: Springer-VerJag. 198X61-77.

Gohlke H. Sturzenhofecker P, Thilo A, Droste C, Gorhandt L, Roskamm H. Coronary angiographic findings and risk factors in postinfarction patients under the oge of40. In: Roskamm H, ed. Myocardial Infdrction at Young Age. New York: Springer-VerJag. 198X61-77.

Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). Am J Cardiol. 1998; 82(11):1311-7. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00633-x.

Goliasch G, Oravec S, Blessberger H, Dostal E, Hoke M, Wojta J, Schillinger M, Huber K, Maurer G, Wiesbauer F. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (≤ 40 years of age). Eur J Clin Invest. 2012; 42(6):631-6. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02629.x.

Gotsman I, Lotan C, Mosseri M. Clinical manifestations and outcome of acute myocardial infarction in very young patients. Isr Med Assoc J. 2003; 5(9):633-6.

Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, Maddox TM, Parashar S, Kosiborod M. Angina Frequency After Acute Myocardial Infarction In Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2015;1(2):92-99. doi: 10.1093/ehjqcco/qcv014.

Gross H, Sternberg WH. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. Arch Intern Med. 1939; 64:249–267.

Gulati R, Behfar A, Narula J, Kanwar A, Lerman A, Cooper L, Singh M. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. Mayo Clin Proc. 2020; 95(1):136-156. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.001.

Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, D'Onofrio G, Lichtman JH, Krumholz HM. Trends in acute myocardial infarction in

young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(4):337-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.054.

Haider KH, Alshoabi SA, Alharbi IA, Gameraddin M, Abdulaal OM, Gareeballah A, Alsharif WM, Alhazmi FH, Qurashi AA, Aloufi KM, Sayed AI. Clinical presentation and angiographic findings of acute myocardial infarction in young adults in Jazan region. BMC Cardiovasc Disord. 2023 Jun 16;23(1):302. doi: 10.1186/s12872-023-03335-3.

Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2019;73:457–476. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.075

Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. NEJM. 1985; 313:1557.

Harats D, George J, Levy Y, et al. Atheroma links with an antiphospholipid antibodies: Hughes syndrome and lupus. Q J Med 1999; 92:57–9.

Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. Heart. 2008; 94:706-14

Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, et al; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018; 137:e523–e557. doi: 10.1161/CIR.0000000000000564

Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, Ross J Jr. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. Circulation. 1986; 74(4):712-21. doi: 10.1161/01.cir.74.4.712.

Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. J Am Coll Cardiol. 1999 Feb;33(2):412-9. Jing M, Gao F, Chen Q, de Carvalho LP, Sim LL, Koh TH, Foo D, Ong HY, Tong KL, Tan HC, Yeo TC, Roe MT, Chua T, Chan MY. Comparison of Long-Term Mortality of Patients Aged ≤40 Versus >40 Years With Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2016; 118(3):319-25. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.05.002.

Hosseini SK, Soleimani A, Karimi AA, Sadeghian S, Darabian S, Abbasi SH, Ahmadi SH, Zoroufian A, Mahmoodian M, Abbasi A. Clinical features, management and in-hospital outcome of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in young adults under 40 years of age. Monaldi Arch Chest Dis. 2009; 72(2):71-6. doi: 10.4081/monaldi.2009.331.

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.

Incalcaterra E, Caruso M, Lo Presti R, Caimi G. Myocardial infarction in young adults: risk factors, clinical characteristics and prognosis according to our experience. Clin Ter. 2013; 164(2):e77-82. doi: 10.7417/CT.2013.1535.

Izadnegahdar M, Singer J, Lee MK, Gao M, Thompson CR, Kopec J, Humphries KH. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. J Womens Health 2014;23:10–17.

Jain C. ACOG Committee Opinion No. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2019; 133:186. doi: 10.1097/AOG.0000000000003049

Jing M, Gao F, Chen Q, de Carvalho LP, Sim LL, Koh TH, Foo D, Ong HY, Tong KL, Tan HC, Yeo TC, Roe MT, Chua T, Chan MY. Comparison of Long-Term Mortality of Patients Aged ≤40 Versus >40 Years With Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2016 Aug 1;118(3):319-25. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.05.002.

Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR, RIVAL Trial Group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet 2011;377(9775):1409–1420.

Jouhikainen T, Pohjola-Sintonen S, Stephansson E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestation in systemic lupus erythematosus. Lupus 1994; 3:167.

Juan-Salvadores P, Jiménez Díaz VA, Iglesia Carreño C, Guitián González A, Veiga C, Martínez Reglero C, Baz Alonso JA, Caamaño Isorna F, Iñiguez Romo A. Coronary Artery Disease in Very Young Patients: Analysis of Risk Factors and Long-Term Follow-Up. J Cardiovasc Dev Dis 2022;9 (3):82. doi: 10.3390/jcdd9030082.

Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ; Korea Acute Myocardial Infarction

Registry Investigators. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? Int J Cardiol. 2011; 146:207–212.

Kanitz MG, Giovannucci SJ, Jones JS, Mott M. Myocardial infarction in young adults: risk factors and clinical features. J Emerg Med. 1996; 14(2):139-45. doi: 10.1016/0736-4679(95)02089-6.

Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. N Engl J Med. 1984; 311(18):1144-7. doi: 10.1056/NEJM198411013111802.

Karim MA, Majumder AA, Islam KQ, Alam MB, Paul ML, Islam MS, et al. Risk factors and in-hospital outcome of acute ST segment elevation myocardial infarction in young Bangladeshi adults. BMC Cardiovasc Disord. 2015; 15:73.

Kaul P, Chang WC, Westerhout CM, Graham MM, Armstrong PW. Differences in admission rates and outcomes between men and women presenting to emergency departments with coronary syndromes. CMAJ. 2007; 177(10):1193-1199.

Kelly MJ, Thompson PL, Quinlan MF. Prognostic significance of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction. A bedside radionuclide study. Br Heart J. 1985; 53(1):16-24. doi: 10.1136/hrt.53.1.16.

Kennelly BM, Gersh BJ, Lane GK, Beck W. The relationship between angiographic findings and risk factors in young men with myocardial infarction. S Afr Med J. 1982; 61(14):508-12.

Kennelly BM. Aetiology and risk factors in young patients with recent acute myocardial infarction. S Afr Med J. 1982; 61:503–507.

Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, Dasgupta K, Norris CM, Pilote L; GENESIS PRAXY Team. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. JAMA Intern Med. 2013; 173(20):1863-71. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10149.

Khawaja FJ, Rihal CS, Lennon RJ, Holmes DR, Prasad A. Temporal trends (over 30 years), clinical characteristics, outcomes, and gender in patients ≤50 years of age having percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2011 Mar 1;107(5):668-74. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.044.

Khawaja FJ, Rihal CS, Lennon RJ, Holmes DR, Prasad A. Temporal trends (over 30 years), clinical characteristics, outcomes, and gender in patients ≤50 years of age having percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2011; 107(5):668-74. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.044.

Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol. 1967; 20(4):457-64. doi: 10.1016/0002-9149(67)90023-9.

Klein LW, Agarwal JB, Herlich MB, Leary TM, Helfant RH. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. Am J Cardiol. 1987; 60(16):1269-72. doi: 10.1016/0002-9149(87)90606-0.

Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2014. Natl Vital Stat Rep. 2016; 65:1–122.

Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, Herderick EE, Smialek J. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. J Am Coll Cardiol. 1991; 17(7):1553-60. doi: 10.1016/0735-1097(91)90646-q.

Korsgaard S, Christiansen CF, Pedersen L, Sørensen HT, Schmidt M. Breaking Point Toward Decreasing Prevalence of Myocardial Infarction Owing to Relative Stronger Decrease in Incidence Than Increase in Survival Rate (A Danish Cohort Study [1994-2016]). Am J Cardiol. 2021; 160:8-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.08.032.

Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, Torp-Pedersen C, Køber L; TRACE study group. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2005; 98(1):123-31.

Kuba K, Wolfe D, Schoenfeld AH, Bortnick AE. Percutaneous coronary intervention in pregnancy: modeling of the fetal absorbed dose. Case Rep Obstet Gynecol. 2019; 2019:8410203. doi: 10.1155/2019/8410203

Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith SC Jr, Gersh BJ, Basta L, Moyé L, Braunwald E, Pfeffer MA. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. Circulation. 1997 Aug 5;96(3):827-33. doi: 10.1161/01.cir.96.3.827. PMID: 9264489.

Lange RA, Hills CD. Cardiovascular complications of cocaine use. N Engl J Med 2001; 345:351–8.

Larsen AIб, Nilsen DW, Yu J, Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ, Caixeta A, Parise H, Fahy M, Cristea E, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Stone GW. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial). Am J Cardiol. 2013; 111:643– 648.

Larsen GKa, Seth M, Gurm HS. The ongoing importance of smoking as a powerful risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction in

young patients. JAMA Intern Med. 2013; 173(13):1261-2. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.6075.

Liu H, Zhang J, Ma Z, Xu Z. Clinical Study on Characteristics and Risk Factors of Coronary Artery Lesions in Young Patients with Acute Myocardial Infarction. Evid Based Complement Alternat Med. 2021; 2021:5716410. doi: 10.1155/2021/5716410.

Liu J, Elbadawi A, Elgendy IY, Megaly M, Ogunbayo GO, Krittanawong C, TamisHolland JE, Ballantyne CM, Khalid MU, Virani S, Gulati M, Albert M, Bozkurt B, Jneid H. Age-stratified sex disparities in care and outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. Am J Med 2020; S0002-9343(20)30375-2.

Liu Lei, Zeng Bin. Risk Factor Differences in Acute Myocardial Infarction between Young and Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Cardiovasc Sci. 2019; 32(2)163-176.

Longmore RB, Spertus JA, Alexander KP, Gosch K, Reid KJ, Masoudi FA, Krumholz HM, Rich MW. Angina frequency after myocardial infarction and quality of life in older versus younger adults: the Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery study. Am Heart J. 2011; 161(3):631-8. doi: 10.1016/j.ahj.2010.12.005.

Loughnan ME, Nicholls N, Tapper NJ. Demographic, seasonal, and spatial differences in acute myocardial infarction admissions to hospital in Melbourne Australia. Int J Health Geogr. 2008; 7:42. doi: 10.1186/1476-072X-7-42.

Lu Y, Li SX, Liu Y, Rodriguez F, Watson KE, Dreyer RP, Khera R, Murugiah K, D'Onofrio G, Spatz ES, Nasir K, Masoudi FA, Krumholz HM. Sex-Specific Risk Factors Associated With First Acute Myocardial Infarction in Young Adults. JAMA Netw Open. 2022 May 2;5(5):e229953. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9953.

Lv J, Ni L, Liu K, Gao X, Yang J, Zhang X, Ye Y, Dong Q, Fu R, Sun H, Yan X, Zhao Y, Wang Y, Yang Y, Xu H. Clinical Characteristics, Prognosis, and Gender Disparities in Young Patients With Acute Myocardial Infarction. Front Cardiovasc Med. 2021; 8:720378. doi: 10.3389/fcvm.2021.720378.

Maddox TM, Reid KJ, Spertus JA, Mittleman M, Krumholz HM, Parashar S, Ho PM, Rumsfeld JS. Angina at 1 year after myocardial infarction: prevalence and associated findings. Arch Intern Med. 2008;168:1310–1316.

Mayr A, Lederer W, Mörtl M, Margreiter J, Hoi M, Hasibeder W, Mutz N. Successful treatment of severe myocardial failure after postpartum haemorrhage with the use of an intra-aortic balloon pump. Intensive Care Med. 1999; 25:223–225. doi: 10.1007/s001340050821

McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, Strong JP. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. Circulation. 2000; 102(4):374-9. doi: 10.1161/01.cir.102.4.374. PMID: 10908207.

McManus DD, Piacentine SM, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Spencer FA, Goldberg RJ. Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients <55 years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2011; 108(4):477-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.074.

Mefford MT, Li BH, Qian L, et al. Sex-specific trends in acute myocardial infarction within an integrated healthcare network 2000 through 2014. Circulation. 2020; 141:509-519.

Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2016;133: 916–947

Mohammad AM, Sabri KS, Jasim MT. Relation of cardiovascular risk factors with coronary angiographic findings in Iraqi patients with ischemic heart disease. American Journal of Cardiovascular Disease Research 2013; 1(1):25-9.

Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. Circulation. 2002; 106(20):2616-22. doi: 10.1161/01.cir.0000038420.14867.7a.

Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. Eur Heart J. 2018; 39(2):91-98.

Morillas P, Bertomeu V, Pabón P, Ancillo P, Bermejo J, Fernández C, Arós F; PRIAMHO II Investigators. Characteristics and outcome of acute myocardial infarction in young patients. The PRIAMHO II study. Cardiology. 2007; 107(4):217-25. doi: 10.1159/000095421.

Morillas PJ, Cabadés A, Bertomeu V, Echanove I, Colomina F, Cebrián J, Pérez G, Mota A, Sánchez FJ, Sanz JC; Investigadores del PRIMVAC. Infarto agudo de miocardio en pacientes menores de 45 años [Acute myocardial infarction in patients under 45 years]. Rev Esp Cardiol. 2002; 55(11):1124-31. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(02)76774-2.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346:877–83.

Najafipour H, Shokoohi M, Yousefzadeh G, Azimzadeh BS, Kashanian GM, Bagheri MM, et al. Prevalence of dyslipidemia and its association with other coronary artery disease risk factorsamong urban population in Southeast of Iran: results of the Kerman coronary artery disease risk factors study (KERCADRS). J Diabetes Metab Disord. 2016; 15:49

Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: a report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. Int J Cardiol. 2016; 207:341-348.

Negus BH, Willard JE, Glamann B, et al. Coronary anatomy and prognosis of young, asymptomatic survivors of myocardial infarction. Am J Med. 1994: 96:354-8.

Nordenskjöld AM, Baron T, Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. Int J Cardiol. 2018; 261:18-23. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.056.

Oliveira A, Barros H, Azevedo A, Bastos J, Lopes C. Impact of risk factors for non-fatal acute myocardial infarction. Eur J Epidemiol. 2009; 24(8):425-32. doi: 10.1007/s10654-009-9352-9.

Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. Postgrad Med J 2002; 78:27–31.

Pacheco LD, Saade GR, Hankins GDV. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) during pregnancy and postpartum. Semin Perinatol. 2018; 42:21–25. doi: 10.1053/j.semperi.2017.11.005

Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries (MINOCA). Circulation. 2015; 131:861–870.

Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack CV Jr, Brindis RG, Gibson CM, Kleiman NS, Saucedo JF, Bhatt DL, Gibler WB, Ohman EM, Harrington RA, Roe MT. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-STsegment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/ AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. Am Heart J. 2006; 152:641–647.

Pelletier R, Choi J, Winters N, Eisenberg MJ, Bacon SL, Cox J, Daskalopoulou SS, Lavoie KL, Karp I, Shimony A, So D, Thanassoulis G, Pilote L,

Investigators G-P. Sex differences in clinical outcomes after premature acute coronary syndrome. Can J Cardiol 2016; 32:1447–1453.

Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med 2003; 349:1443–50.

Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, Stone GW. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. Circ Cardiovasc Interv. 2014; 7:285–293.

Poole-Wilson P. Preventing cardiovascular disease worldwide: whose task and WHO's task? Clin Med (Lond). 2005;5(4):379-84.

Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med. 2000;342(16):1163-1170.

Puricel S, Lehner C, Oberhänsli M, Rutz T, Togni M, Stadelmann M, Moschovitis A, Meier B, Wenaweser P, Windecker S, Stauffer JC, Cook S. Acute coronary syndrome in patients younger than 30 years--aetiologies, baseline characteristics and long-term clinical outcome. Swiss Med Wkly. 2013; 143:w13816. doi: 10.4414/smw.2013.13816.

Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examina tion Survey. Circulation. 2001;103(4):502-506.

Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S, COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. JAMA 2012;308(8):777–787.

Randall SM, Zilkens R, Duke JM, Boyd JH. Western Australia population trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1993 and 2012. Int J Cardiol. 2016; 222:678-682. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.066.

Raparelli V, Elharram M, Shimony A, Eisenberg MJ, Cheema AN, Pilote L. Myocardial Infarction With No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients With Premature Presentation. Can J Cardiol. 2018; 34(4):468-476. doi: 10.1016/j.cjca.2018.01.004.

Rathod KS, Jones DA, Gallagher S, Rathod VS, Weerackody R, Jain AK, Mathur A, Mohiddin SA, Archbold RA, Wragg A, Knight CJ. Atypical

risk factor profile and excellent long-term outcomes of young patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016; 5(1):23-32. doi: 10.1177/2048872614567453.

Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018; 39:3165– 3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340

Risgaard B, Nielsen JB, Jabbari R, Haunsø S, Holst AG, Winkel BG, Tfelt-Hansen J. Prior myocardial infarction in the young: predisposes to a high relative risk but low absolute risk of a sudden cardiac death. Europace. 2013; 15(1):48-54. doi: 10.1093/europace/eus190.

Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. Eur Heart J. 2006; 27(7):789-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehi774.

Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. J Am Coll Cardiol. 2008; 52:171–180. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.049

Roth D, Van Tulder R, Heidinger B, Herkner H, Schreiber W, Havel C. Admission blood pressure and 1-year mortality in acute myocardial infarction. Int J Clin Pract. 2015 Aug;69(8):812-9. doi: 10.1111/ijcp.12588.

Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020; 76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2021; 77(15):1958-1959.

Rubin JB, Borden WB. Coronary heart disease in young adults. Curr Atheroscler Rep. 2012; 14(2):140-9. doi: 10.1007/s11883-012-0226-3.

Rumboldt Z, Rumboldt M, Pesenti S, Polić S, Mirić D. Peculiarities of myocardial infarction at young age in Southern Croatia. Cardiologia. 1995 Jun;40(6):407-11. PMID: 8640853.

Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, van Es GA, Backx B, Valgimigli M, Serruys PW. Clinical outcomes in patients with STsegment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. Lancet 2016;387(10016):357–366.

Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, GomezHospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. Lancet 2012;380(9852):1482–1490

Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, Reynolds HR, Geda M, Bueno H, Dziura JD, Krumholz HM, D'Onofrio G. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. J Am Heart Assoc. 2018; 7(13):e009174. doi: 10.1161/JAHA.118.009174.

Safdar B. Clues to Diagnose Myocardial Infarction in the Young: No Longer a Needle in the Haystack. J Am Coll Cardiol. 2019 Feb 12;73(5):585-588. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.034.

Sapkal Harish Barsu, Chandrakant Raibhoge, Deshpande Neelima S, Harish Sapkal. Clinical profile of acute myocardial infarction in the young. MedPulse International Journal of Medicine. 2019; 11(2):148-150.

Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(5):645-655.

Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, Windecker S, Urban P, Niedermaier G, Keller PF, Gutzwiller F, Erne P; AMIS Plus Investigators. Acute coronary syndromes in young patients: presentation, treatment and outcome. Int J Cardiol. 2011; 148(3):300-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.11.009.

Shah Na, Kelly AM, Cox N, Wong C, Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. Heart

Lung Circ. 2016 Oct;25(10):955-60. doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.015. Epub 2016 May 16. PMID: 27265644.

Shah Nб, Wang C, Lee V, Cox N, Wong C, et al. (2016) Myocardial Infarction in Young versus Older Adults: An Analysis of Differences in Proportion, Risk Factors, Clinical Demographics, Angiographic Findings and in-Hospital Outcomes. Int J Clin Cardiol 3:079. 10.23937/2378-2951/1410079

Shiraishi J, Kohno Y, Yamaguchi S, Arihara M, Hadase M, Hyogo M, Yagi T, Shima T, Sawada T, Tatsumi T, Azuma A, Matsubara H; AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study Group. Medium-term prognosis of young Japanese adults having acute myocardial infarction. Circ J. 2006; 70(5):518-24. doi: 10.1253/circj.70.518.

Shiraishi J, Kohno Y, Yamaguchi S, Arihara M, Hadase M, Hyogo M, Yagi T, Shima T, Sawada T, Tatsumi T, Azuma A, Matsubara H; AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study Group. Acute myocardial infarction in young Japanese adults. Circ J. 2005; 69(12):1454-8.

Sinha SK, Krishna V, Thakur R, Kumar A, Mishra V, Jha MJ, Singh K, Sachan M, Sinha R, Asif M, Afdaali N, Mohan Varma C. Acute myocardial infarction in very young adults: A clinical presentation, risk factors, hospital outcome index, and their angiographic characteristics in North India-AMIYA Study. ARYA Atheroscler. 2017; 13(2):79-87.

Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Zhong J, Weinberg CR, Reynolds HR, Bangalore S. Acute myocardial infarction during pregnancy and the puerperium in the United States. Mayo Clin Proc. 2018; 93:1404–1414. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.019

Smith BA, Grider DJ. Sudden death in a young adult: sequelae of childhood Kawasaki disease. Am J Emer Med. 1993; 11:381–383.

Spiera H, Rothenberg RR. Myocardial infarction in four young patients with SLE. J Rheumatol. 1983; 10(3):464-6.

Sricharan KN, Rajesh S, Rashmi, Meghana HC, Badiger S, Mathew S. Study of acute myocardial infarction in young adults: risk factors, presentation and angiographic findings. J Clin Diagn Res. 2012;1-4.

Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. Br Heart J. 1995; 74(1):90-2. doi: 10.1136/hrt.74.1.90.

Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R et al. Populationbased analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1161 – 6

Sturzenhofecker P. Samek L, Droste C, Gohlke H, Petersen J, Roskamm H. Prognosis of coronary heart disease and progression of coronary

atherosclerosis postinfarction in patients under the age of 40. In: Rosknmm H, ed. Myocardial Infarction at Young Age. New York: Spring-Verlag, 1982;82-91.

Sulo G, Igland J, Nygård O, Vollset SE, Ebbing M, Tell GS. Favourable trends in incidence of AMI in Norway during 2001-2009 do not include younger adults: a CVDNOR project. Eur J Prev Cardiol. 2014; 21(11):1358-64. doi: 10.1177/2047487313495993.

Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation. 2000;101(9):948-954.

Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. Clin Exp Immunol. 2011; 164 Suppl 1:20–2.

Tambyah PA, Lim YT, Choo MH. Premature myocardial infarction in Singapore--risk factor analysis and clinical features. Singapore Med J. 1996 Feb;37(1):31-3.

Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, Lerman A, Cushman M, Kumbhani DJ, Arslanian-Engoren C, et al; American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019; 139:e891–e908. doi: 10.1161/CIR.0000000000000670

Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): It's Time to Face Reality! J Am Heart Assoc. 2018; 7(13):e009635. doi: 10.1161/JAHA.118.009635.

Tanis BC, Bloemankamp DG, Van Den Bosch MA, et al. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction. Br J Haematol 2003; 1:471

Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med. 1995; 332(10):635-41. doi: 10.1056/NEJM199503093321003.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019; 40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

Trzeciak P, Gierlotka M, Poloński L, Gąsior M. Treatment and outcomes of patients under 40 years of age with acute myocardial infarction in Poland in 2009-2013: an analysis from the PL-ACS registry. Pol Arch Intern Med. 2017; 127(10):666-673. doi: 10.20452/pamw.4092.

Trzos E, Uznanska B, Rechcinski T, Krzeminska-Pakula M, Bugala M, Kurpesa M. Myocardial infarction in young people. Cardiol J. 2009;16(4):307–11.

Tweet MS, Lewey J, Smilowitz NR, Rose CH, Best PJM. Pregnancy-Associated Myocardial Infarction: Prevalence, Causes, and Interventional Management. Circ Cardiovasc Interv. 2020 Aug 1:CIRCINTERVENTIONS120008687. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.008687.

Tweet MS. Sex differences among young individuals with myocardial infarction. Eur Heart J. 2020; 41(42):4138-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa682.

Uhl GS, Farrell PW. Myocardial infarction in young adults: risk factors and natural history. Am Heart J. 1983; 105(4):548-53. doi: 10.1016/0002-8703(83)90476-3.

Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and athrtrosclerosis. Lupus 1996; 5:442–7.

Vale PR, Baron DW. Coronary artery stenting for spontaneous coronary artery dissection: a case report and review of the literature. Cathet Cardiovasc Diagn. 1998; 45(3):280-6. doi: 10.1002/(sici)1097-0304(199811)45:3<280::aid-ccd14>3.0.co;2-p.

Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P, MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. Lancet 2015;385(9986):2465–2476.

Vanhaecke J, Piessens J, Willems JL, De Geest H. Coronary arterial lesions in young men who survived a first myocardial infarction: clinical and electrocardiographic predictors of multivessel disease. Am J Cardiol. 1981; 47(4):810-4. doi: 10.1016/0002-9149(81)90178-8.

Vedin A, Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Säve-Söderbergh J, Tibblin G, Wilhelmsen L. Deaths and non-fatal reinfarctions during two years' follow-up after myocardial infarction. Acta Med Scand. 1975 Nov;198(5):353-64.

Vlietstra RE, Kronmal RA, Oberman A, Frye RL, Killip T 3rd. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. Report from the CASS registry. JAMA 1986; 255:1023 – 7.

Vos NS, Fagel ND, Amoroso G, Herrman J-PR, Patterson MS, Piers LH, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent in acute myocardial infarction: the REVELATION randomized trial. JACC Cardiovasc Interv 2019;12: 1691–1699. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.016

Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. Heart. 2010; 96(10):801-8. doi: 10.1136/hrt.2008.162073.

Wang X, Gao M, Zhou S, Wang J, Liu F, Tian F, Jin J, Ma Q, Xue X, Liu J, Liu Y, Chen Y. Trend in young coronary artery disease in China from 2010 to 2014: a retrospective study of young patients ≤ 45. BMC Cardiovasc Disord. 2017; 17(1):18. doi: 10.1186/s12872-016-0458-1.

Warren SE, Thompson SI, Vieweg WV. Historic and angiographic features of young adults surviving myocardial infarction. Chest. 1979; 75(6):667-70. doi: 10.1378/chest.75.6.667.

Weinberger I, Rotenberg Z, Fuchs J, Sagy A, Friedmann J, Agmon J. Myocardial infarction in young adults under 30 years: risk factors and clinical course. Clin Cardiol. 1987; 10(1):9-15. doi: 10.1002/clc.4960100104.

Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. NEJM. 1996; 334:1090 –1094.

Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, Goliasch G, Wagner O, Gerhold L, Huber K, Widhalm K, Abdolvahab F, Sodeck G, Maurer G, Schillinger M. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). Eur Heart J. 2009; 30(9):1073-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehp051.

Williams MJ, Restieaux NJ, Low CJ. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. Heart. 1998 Feb;79(2):191-4. doi: 10.1136/hrt.79.2.191.

Wilson VE, Eck SL, Bates ER. Evaluation and treatment of acute myocardial infarction complicating systemic lupus erythematosis. Chest. 1992; 101:420 – 424.

Wolfe MW, Vacek JL. Myocardial infarction in the young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. Chest. 1988; 94(5):926-30. doi: 10.1378/chest.94.5.926.

Wu WY, Berman AN, Biery DW, Blankstein R. Recent trends in acute myocardial infarction among the young. Curr Opin Cardiol. 2020; 35(5):524-530. doi: 10.1097/HCO.0000000000000781.

Yagel O, Shadafny N, Eliaz R, Dagan G, Leibowitz D, Tahiroglu I, Planer D, Amir O, Elbaz Greener G, Alcalai R. Long-Term Prognosis in Young Patients with Acute Coronary Syndrome Treated with Percutaneous Coronary Intervention. Vasc Health Risk Manag. 2021; 17:153-159. doi: 10.2147/VHRM.S298436.

Yandrapalli S, Nabors C, Goyal A, Aronow WS, Frishman WH. Modifiable Risk Factors in Young Adults With First Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(5):573-584. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.084.

Yang J, Biery DW, Singh A, Divakaran S, DeFilippis EM, Wu WY, Klein J, Hainer J, Ramsis M, Natarajan P, Januzzi JL, Nasir K, Bhatt DL, Di Carli MF, Blankstein R. Risk Factors and Outcomes of Very Young Adults Who Experience Myocardial Infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. Am J Med. 2020; 133(5):605-612.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.020.

Yunyun W, Tong L, Yingwu L, Bojiang L, Yu W, Xiaomin H, et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. BMC Cardiovasc Disord. 2014; 14:179.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

Zasada W, Bobrowska B, Plens K, Dziewierz A, Siudak Z, Surdacki A, Dudek D, Bartuś S. Acute myocardial infarction in young patients. Kardiol Pol. 2021;79(10):1093-1098. doi: 10.33963/KP.a2021.0099.

Zhang M, Zuo HJ, Yang HX, Nan N, Song XT. Trends in conventional cardiovascular risk factors and myocardial infarction subtypes among young Chinese men with a first acute myocardial infarction. Clin Cardiol. 2022 Jan;45(1):129-135. doi: 10.1002/clc.23770.

Zhang WP, Yuan ZY, Liu Y, Jiaa L, Cheng H, Qi J, et al. Risk factors and coronary angiographic findings in young and elderly patients with acute myocardial infarction: a comparative analysis. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2008; 28(5):718–21.

Zhang Y, Moran AE. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among young adults in the United States, 1999 to 2014. Hypertension. 2017; 70:736–742. doi:10.1161/ HYPERTENSIONAHA.117.09801

Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). J Am Coll Cardiol. 1995; 26(3):654-61. doi: 10.1016/0735-1097(95)00254-2.

Zukel WJ, Cohen BM, Mattingly TW, Hrubec Z. Survival following first diagnosis of coronary heart disease. Am Heart J. 1969; 78(2):159-70. doi: 10.1016/0002-8703(69)90004-0.