

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ХИРУРГИЯ
И ИНВАЗИВНА КАРДИОЛОГИЯ
Ръководител: проф. д-р Генчо К. Начев, дмн

g-р Пламен Красимиров Кръстев

ПЪРВИЧНА ПЕРКУТАННА КОРОНАРНА АНГИОПЛАСТИКА
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОМИ И ЕДНОКЛОНОВА КОРОНАРНА БОЛЕСТ –
СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА СПОРЕД ВРЕМЕТО ОТ НАЧАЛОТО
НА СИМПТОМАТИКАТА

Дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР”

Шифър и наименование на научната специалност:
03.01.47, Кардиология

Научно звено:
УМБАЛ “Света Екатерина” ЕАД – гр.София

Научен ръководител:
проф. д-р Диана Трендафилова, дмн

СОФИЯ, 2018 Г.

СЪДЪРЖАНИЕ

| | |
|--|-----------|
| Списък на използваните съкращения..... | 5 |
| I. Въведение | 8 |
| II. Литературен обзор | 9 |
| 1. Исторически данни..... | 9 |
| 2. Дефиниция..... | 10 |
| 3. Епидемиологични данни | 12 |
| 4. Патопфизиология и патогенеза | 13 |
| 5. Клинична класификация на миокардния инфаркт | 22 |
| 6. Диагноза на острия коронарен синдром | 24 |
| 6.1. Анамнеза и обективно състояние | 24 |
| 6.2. Електрокардиографска оценка | 25 |
| 6.3. Биохимични маркери..... | 28 |
| 6.4. Неинвазивна образна диагностика | 32 |
| 6.5. Инвазивна образна диагностика | 33 |
| 6.6. Диференциална диагноза..... | 33 |
| 6.7. Остър миокарден инфаркт и метаболитен синдром..... | 34 |
| 7. Лечение | 37 |
| 7.1. Цели и задачи на лечението..... | 38 |
| 7.2. Антиишемични медикаменти | 38 |
| 7.2.1. Бета-блокери..... | 38 |
| 7.2.2. Нитрати | 39 |
| 7.2.3. Блокери на калциевите канали..... | 40 |
| 7.3. Медикаменти, подобряващи прогнозата..... | 41 |
| 7.3.1. АСЕ-инхибитори..... | 41 |
| 7.3.2. Ангиотензин рецепторни блокери..... | 42 |
| 7.3.3. Статини | 42 |
| 7.3.4. Алдостерон рецепторни антагонисти | 43 |
| 7.4. Антитромботични медикаменти | 43 |
| 7.4.1. Нефракциониран хепарин /НФХ/ | 43 |
| 7.4.2. Нискомолекулни хепарини | 44 |
| 7.4.3. Инхибитори на фактор Ха | 46 |
| 7.4.4. Директни тромбинови инхибитори..... | 46 |
| 7.4.5. Антагонисти на витамин К (индиректни антикоагуланти) | 48 |
| 7.5. Антиагреганти | 48 |
| 7.5.1. Медикаменти, повлияващи метаболизма на арахидоновата киселина – Aspirin /ацетилсалицилова киселина/ | 48 |
| 7.5.2. Блокери на аденозин дифосфат рецептора – тиенопиридини..... | 50 |
| 7.5.3. Антагонисти на GPIIb/IIIa рецептори | 55 |
| 8. Ранна срещу късна перкутанна коронарна интервенция..... | 57 |
| III. Цел и задачи..... | 60 |

| | |
|---|-----------|
| IV. Материал и методи | 61 |
| 1. Материал на проучването | 61 |
| 2. Кардиологично изследване..... | 62 |
| 2.1. Анамнеза и статус..... | 62 |
| 2.2. Лабораторни изследвания..... | 63 |
| 2.3. Електрокардиограма (ЕКГ)..... | 64 |
| 2.4. Ехокардиография (ЕхоКГ)..... | 64 |
| 2.5. Рентгенография на сърце и бял дроб..... | 65 |
| 2.6. Други неинвазивни образни изследвания..... | 65 |
| 3. Медикаментозна терапия..... | 66 |
| 4. Инвазивно изследване и перкутанна коронарна интервенция /PCI/..... | 67 |
| 4.1. Преддилатационна подготовка..... | 67 |
| 4.2. Селективна коронарна артериография /СКАГ/..... | 67 |
| 4.3. Техники на коронарна ангиопластика..... | 68 |
| 4.4. Специални техники | 70 |
| 5. Групи от изследвани лица..... | 71 |
| 5.1. Основни групи..... | 71 |
| 5.2. Основни показатели..... | 72 |
| 6. Проследяване | 72 |
| 7. Изследван контингент | 73 |
| 8. Статистически метод..... | 74 |
| V. Резултати | 75 |
| 1. Обща преживяемост на изследвания контингент..... | 76 |
| 2. Вътреболничен престой и фактори влияещи върху общата преживяемост | 78 |
| 2.1. Време на реваскуларизация | 78 |
| 2.2. Ритъм при постъпване..... | 80 |
| 2.3. Сърдечна честота над 100 уд./мин | 81 |
| 2.4. Повишено глюкозно ниво | 82 |
| 2.5. Креатининов клирънс, ХБЗ, пикочна киселина и ВМІ | 83 |
| 2.6. Вид инфаркт и засегнат /таргетен/ коронарен съд..... | 85 |
| 2.7. Ехокардиографски показатели | 86 |
| 2.8. Биохимични показатели..... | 89 |
| 2.9. Влияние на фракцията на изтласкване върху преживяемостта | 95 |
| 2.10. Корелационен анализ - тропонин, СРК, СРК-МВ и ехокардиографски | 96 |
| 2.11. Сравнителен анализ на тропонина според вид на инфаркт и MACE..... | 99 |
| 2.12. Фракция на изтласкване на лява камера | 101 |
| 2.13. Артериален достъп, вид инфаркт, инфаркт-зависима артерия, вътреболнично кървене и смъртност | 102 |
| 2.14. ТІМІ-кръвоток, ехокардиографски показатели, преживяемост на пациентите, наличие на вътреболнични MACE | 108 |
| 2.15. Ангиографски характеристики | 112 |
| 2.15.1. Наличие на интракоронарен тромб | 112 |

| | |
|--|------------|
| 2.15.2. Извършване на тромбаспирация..... | 113 |
| 2.15.3. Балонна предилатация | 114 |
| 2.15.4. Вид имплантиран интракоронарен стент | 114 |
| 2.15.5. Интравенозна инфузия на GPIIb/IIIa инхибитор | 116 |
| 2.15.6. Влияние на използването на GPIIb/IIIa инхибитор върху преживяемостта | 116 |
| 2.16. Антиагрегант – Brilique® или Plavix®..... | 118 |
| 2.17. Влияние на вида на използвания антиагрегант върху преживяемостта | 119 |
| 2.18. Вътреболнични MACE..... | 121 |
| 2.19. Терапия при дехоспитализация..... | 121 |
| 2.20. Болничен престой | 122 |
| 3. Проследяване (I – XII месец) | 123 |
| 3.1. MACE | 123 |
| 3.2. Ангина пекторис и сърдечна недостатъчност | 123 |
| 3.3. Функционален капацитет на пациентите..... | 124 |
| 3.4. Повторна ангиография | 126 |
| 3.5. Захарен диабет..... | 126 |
| 3.6. Хронично бъбречно заболяване /ХБЗ/ | 127 |
| 3.7. Хиперурикемия | 128 |
| VI. Анализ на резултатите..... | 130 |
| 1. Отдиференциране на пациентите с висок риск | 130 |
| 2. Влияние на възрастта върху преживяемостта..... | 133 |
| 3. Влияние на половата принадлежност върху преживяемостта..... | 134 |
| 4. Влияние на ХБЗ върху преживяемостта | 135 |
| 5. Влияние на тютюнопушенето върху преживяемостта | 136 |
| 6. Влияние на кардиогенен шок върху преживяемостта | 137 |
| 7. Влияние на дислипидемията върху преживяемостта | 138 |
| 8. Ритъм при постъпване | 139 |
| 9. Влияние на използваната артерия за достъп върху преживяемостта | 140 |
| 10. Влияние на вида на използвания антиагрегант върху преживяемостт | 141 |
| 11. Кокс-регресионен анализ на сигнификантните фактори за общата преживяемост | 142 |
| 12. Прогностични групи | 143 |
| 13. Анализ на двете изследвани групи по MACE | 146 |
| VII. Обсъждане | 146 |
| VIII. Изводи..... | 154 |
| IX. Приноси | 155 |
| Публикации във връзка с дисертационния труд | 156 |
| Научни съобщения на конгреси и симпозиуми..... | 157 |
| Библиография | 158 |

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

На български език

| | |
|---|--|
| АКБ – аортокоронарен байпас | МС – метаболитен синдром |
| АП – ангина пекторис | НАП – нестабилна ангина пекторис |
| АРБ – ангиотензин рецепторни блокери | неДХП – недихидропиридили |
| АХ – артериална хипертония | НМХ – нискомолекулен хепарин |
| БТЕ – белодробен тромбемболизъм | НФХ – нефракциониран хепарин |
| ГМК – гладкомускулни клетки | ОКС – остър коронарен синдром |
| ДАН – диастолично артериално налягане | САН – систолично артериално налягане |
| ДББ – десен бедрен блок | ОМИ – остър миокарден инфаркт |
| ДТИ – директен тромбинов инхибитор | СЗО – Световна здравна организация |
| ДХП – дихидропиридили | СКАГ – селективна коронарна ангиография |
| ЕКГ – електрокардиограма | СН – сърдечна недостатъчност |
| ЗД – захарен диабет | СРК – креатинин фосфокиназа |
| ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност | ССЗ – сърдечносъдови заболявания |
| ИБС – исхемична болест на сърцето | ТДО – теледиастоличен обем |
| ИТМ – индекс телесна маса | ТИА – транзитрна исхемична атака |
| ЛББ – ляв бедрен блок | ТСО – телесистоличен обем |
| ЛК – лява камера | ФИ – фракция на изтласкване |
| ЛКА – лява коронарна артерия | ХАНК – хронична артериална недостатъчност на крайниците |
| МВ – фракция на креатинин фосфокиназа | ХБЗ – хронично бъбречно заболяване |
| МИ – миокарден инфаркт | ХБН – хронична бъбречна недостатъчност |

На английски език

| | |
|---|--|
| ACE – angiotensin converting enzyme | IMA – ischemia modified albumin |
| ACT – activated clotting time | INR – international normalized ratio |
| ALAT – alanine transaminase | IVUS – Intravascular Ultrasound |
| aPTT – activated partial thromboplastin time | JL – judkins left |
| ASA – acetylsalicylic acid | JR – judkins right |
| ASAT – aspartate aminotransferase | LAD – left anterior descending artery |
| AV – atrioventricular block | LDH – lactate dehydrogenase |
| BMI – body mass index | LDL – low-density lipoprotein |
| BMS – bare-metal stent | LVEDV – left ventricle end-diastolic volume |
| BNP – brain natriuretic peptide | LVEF – left ventricular ejection fraction |
| CABG – coronary artery bypass grafting | LVESV – left ventricular end-systolic volume |
| CLcr – creatinine clearance | MACE – Major Adverse Cardiac Events |
| COX-1 – cyclooxygenase-1 | MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1 |
| COX-2 – cyclooxygenase-2 | MDRD – Modification of diet in renal disease |
| CPTP – cyclopentyl-triazolo-pyrimidine | miRNA – microribonucleic acid |
| Cx – circumflex artery | MPO – myeloperoxidase |
| DES – drug-eluting stent | NO – nitric oxide |
| eNOS – endothelial nitric oxide synthase | NSTEMI – non ST elevation myocardial infarction |
| FFA – free fatty acids | NTG – nitroglycerin |
| FFR – fractional flow reserve | NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide |
| Fr – french | NYHA – New York Heart Association |
| GDF-15 – growth differentiation factor 15 | OCT – optical coherence tomography |
| GFR – glomerular filtration rate | PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1 |
| GPIIb/IIIa – glycoprotein IIb/IIIa | PCI – percutaneous coronary intervention |
| HDL – high-density lipoprotein | PECAM-1 – platelet and endothelial cell adhesion molecule 1 |
| HIT – heparin-induced thrombocytopenia | PENK – proenkephalin |
| HMGCоA – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A | PPCI – primary percutaneous coronary intervention |
| hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein | PPI – proton pump inhibitor |
| ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1 | QCA – quantitative coronary angiography |
| IDF – International Diabetes Federation | |
| IL-1 – Interleukin-1 | |
| IL-6 – Interleukin-6 | |

| | |
|--|---|
| RCA – right coronary artery | infarction |
| Rd1 – first diagonal | TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction |
| ROC – receiver operating characteristic | Tn – troponin |
| ROS – reactive oxygen species | TNF-alpha – Tumor necrosis factor alpha |
| SOD – superoxide dismutase | VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1 |
| SR – serine/arginine proteins | VSMC – vascular smooth muscle cell |
| STEMI – ST elevation myocardial | |

Клинични проучвания

| | |
|---|--|
| ACSIS-2004 – Acute Coronary Syndromes, Israel 2004 | PLATO – Platelet inhibition and patient outcomes |
| BARI – Bypass Angioplasty Revascularization Investigation | PROSPECT Study – Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree |
| DAVIT II – The Danish Verapamil Infarction Trial II | PROVE-IT – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy |
| ESSENSE – The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events | PURSUIT – Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy |
| FRISK I – Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease | TRITON-TIMI-38 – Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel - Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 |
| GUSTO IIb – Global Use of Strategies To Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes | |
| MIRACL – The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering | |

I. Въведение

Сърдечно-съдовите заболявания /ССЗ/ са водеща причина за смърт в икономически развитите и много от развиващите се страни в Света, а исхемичната болест на сърцето /ИБС/ е в основата на половината от смъртните случаи при ССЗ. [1] Пациентите с остра гръдна болка заемат голям процент от спешните хоспитализации в Европа. Независимо от новите възможности за диагностика и лечение, честотата на смърт, миокарден инфаркт и повторна хоспитализация при пациентите с остър коронарен синдром (ОКС) остава висока. Настъпващите сериозни морфологични и функционални нарушения в засегнатите от миокарда некротични участъци в условията на остър миокарден инфаркт и съседните исхемизирани участъци определят съдбата на болния непосредствено след оклузията на коронарния съд и за по-дълъг период от време. Ранната реперфузия на инфаркт-свързаната артерия подобрява преживяемостта на пациентите. Първичната перкутанна коронарна интервенция /РРСИ/ е предпочитана стратегия за реперфузия на коронарната артерия, в условията на ОМИ, ако може да се извърши бързо и от опитен оператор. [2,3] Ремоделирането на лявата камера настъпва веднага след инцидента (до 72 часа) и по-късно след първата седмица и месеци. За възвратимостта ѝ от съществено значение е наличието на витален миокард, особено след извършено реперфузионно лечение. Ремоделирането на лявата камера, както и наличието или отсъствието на витален миокард в и около зоната на инфаркта, имат съществено прогностично значение за пациентите след ОМИ. Подобряването на глобалната и още по-важно на регионалната систолна и диастолна функция на ЛК предвещава по-добра краткосрочна и дългосрочна прогноза. Ето защо от първостепенно значение за болните с ОМИ е изследването за наличие на жизнеспособен миокард във всеки един момент от развитието на заболяването.

Множество проучвания показват, че времето е един от основните фактори за съхраняване на регионалната кинетика на лява камера, левокамерното ремоделиране и помпена функция, както и преживяемостта на пациентите. В основата на настоящия дисертационен труд искаме да докажем, че стратегията за късна РРСИ предотвратява левокамерното ремоделиране, съхранява левокамерната помпена функция, намалява честотата на МАСЕ, сърдечно-съдовата смъртност и повторните рехоспитализации по отношение на

сърдечна недостатъчност. Проучване е базирано въз основа на пациентите подложени на късна реваскуларизация на инфаркт-свързаната артерия, които са пропуснали оптималното време за реваскуларизация според действащите световни препоръки.

Настоящата разработка има за цел да оцени предимствата и недостатъците на първичната перкутанна коронарна интервенция при пациентите с остър миокарден инфаркт с едноклонова коронарна болест – преди и след 12 час от началото на гръдната болка.

II. Литературен обзор

1. Исторически данни

Първичната перкутанна коронарна интервенция в условията на остър миокарден инфаркт е утвърдена като основен метод на лечение и се явява като „златен стандарт“ в редица световни препоръки. При острите коронарни синдроми основната цел на лечението, освен облекчаване на симптомите, е възстановяването на коронарния кръвоток и прекратяване на миокардната исхемия. Предимствата на така наречената първична PCI (pPCI) дефинирана като PCI без или съпътстваща фибринолиза, сравнена с фармакологичната реперфузия включва редуция на риска от повторен инфаркт, мозъчен инсулт и смърт.

Според теорията на „отворената“ артерия, чието начало датира от 40-те години на XX век, миокардният инфаркт се предизвиква от оклузия на коронарни артерии, а големината му корелира с времето на прекъсване на кръвотока в съда. В своите проучвания Wood през 1948 година публикува данни за прогресията на „коронарната недостатъчност“ до миокарден инфаркт и смърт при 12 от 25 пациенти, лекувани традиционно, и при 3-ма от 33-ма пациенти, лекувани с орални антикоагуланти. През 1983 година De Wood осъществява първата оперативна реваскуларизация на миокарда след селективна коронарна ангиография на пациент с остър миокарден инфаркт. Резултатите от оперативното лечение, обаче не са обнадеждаващи и по тази причина аорто-коронарния байпас не се е наложил като основен терапевтичен метод на

лечение. Междувременно извършването на спешна коронарна ангиография е безопасно и отваря пътя за множество проучвания в областта на антиагрегантната терапия и ангиопластика като алтернативен метод на коронарната реваскуларизация. През 1989 година Cigaroa и Tgarre доказаха, че спонтаната реперфузия и антеграден кръвоток в инфаркт-зависимата артерия слез преживян МИ е свързана с по-ниска смъртност и с това утвърждават пътя на съвременното лечение – хипотезата на „отворената“ артерия.

2. Дефиниция

Основният патофизиологичен феномен при острия коронарен синдром включва руптура, ерозия или разязвяване на атеросклеротичната плака с последваща в различна степен на адхезия и агрегиране на тромбоцитите в областта на увреда, причиняващо нарушение на коронарната перфузията на подлежащия миокард. В резултат на стеснение или оклузия на една или повече епикардни коронарни артерии с последваща миокардна исхемия и некроза, която протича с или без пристъпи на предноторакална болка или дискомфорт, нарушаване на кинетиката на камерната стена, патологични промени на камерната реполаризация и/или деполаризация, камерна дисфункция с или без сърдечна недостатъчност, ритъмни и/или проводни нарушения на сърцето и нерядко внезапна сърдечна смърт.

Водеща причина за ИБС е атеросклерозата (повече от 90%) на големи и средно големи епикардни коронарни съдове придружена с локален активен вазоспазъм и активиране на вазоконстриктивни фактори на ендотела и проинфламаторни клетки с прибавяне на тромбоза.

С появата на нова класификация, разделянето на миокардния инфаркт на нетрансмурален и трансмурален (без или с Q-зъбец) или дори на МИ със ST елевация или без ST елевация (STEMI и NSTEMI) остава на заден план. През годините дефиницията за остър миокарден инфаркт претърпява промени и допълнения. През 2000 година определена от „Първата глобална работна група за МИ“ като „всяка миокардна некроза в условията на миокардна исхемия се приема за миокарден инфаркт“, допълнена през 2007 година на базата на изработената от „Втората глобална работна група за МИ“ – „Универсална дефиниция за миокарден инфаркт“, в която се включват различни състояния,

които могат да причинят МИ. Благодарение на съвместната работа на Третата глобална работна група за МИ, включваща различни европейски и международни асоциации, се стига до изработването на „Третата универсална дефиниция за миокарден инфаркт“. Тъй като диагнозата МИ ще се поставя по-често, се очаква по-агресивната терапия да доведе до намаляване на смъртността при заболяването.

Диагностични критерии за миокарден инфаркт: ^[4]

Терминът „остър миокарден инфаркт“ се използва при доказана миокардна некроза в условията на остра миокардна исхемия.

* повишаване на сърдечните биомаркери /за предпочитане тропонин – Tn/ с най-малко една стойност над 99-ия перцентил за нормалната референтна популация с най-малко един от следните белези на исхемия:

- симптоми на исхемия – прекордиалната болка с продължителност над 20 минути, която е по-скоро дифузна, отколкото локализирана;
- ЕКГ критерии за исхемия при липса на ляв бедрен блок и левокамерна хипертрофия. Най-ранните ЕКГ прояви на миокардна исхемия са типичните Т-вълни и промените в ST-сегмента. ST-елевацията се дефинира като елевация от точка J в две последователни отвеждания, най-малко 0.2mV при мъже и 0.15 mV при жени за V2-V3 отвеждания и най-малко 0.1 mV за останалите отвеждания. ST-депресията трябва да бъде най-малко 0.05 mV в две последователни отвеждания. Инверсията на Т-вълната е сигнификантна, когато е най-малко 0.1 mV в две последователни отвеждания с проминиране на R-зъбеца или R/S съотношение >1;

* поява на патологични Q-зъбци в ЕКГ;

* новопоявил се ляв бедрен блок;

* образен метод, обективизиращ загуба на миокард или нови сегментни нарушения в кинетиката на миокарда; изследването на биомаркерите е предпочатан метод за диагностицирането на МИ, но ехокардиографията или миокардната перфузионна сцинтиграфия имат висока негативна предиктивна стойност за изключване на остър МИ;

* внезапна, неочаквана сърдечна смърт, често придружена от симптоми на новопоявила се сърдечна исхемия, ЕКГ данни за исхемия или ангиографски (аутопсионни) данни за пресен коронарен тромб;

Въпреки, че според новите критерии, сърдечният тропонин играе водеща роля в доказването на острия МИ, клиничната картина, ЕКГ промените и образните методи на диагностика потвърждават диагнозата.

3. Епидемиологични данни

По данни на Световната здравна организация сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за смърт в Европа, Северна Америка и Азия - 17 100 000 смъртни случая през 2008 г., което представлява 29% от всички починали. От тях 7 200 000 (42,11%) се дължат на ИБС, най-често с клинична изява на остър миокарден инфаркт. ССЗ съставляват половината от всички смъртни случаи в Европа, причинявайки смърт на повече от 4,35 милиона в 52-те държави членки на европейския регион на СЗО и повече от 1,9 милиона в държавите от Европейския съюз. ССЗ са основен фактор за инвалидизиране на населението и намаляване качеството на живот. Тютюнопушенето, неправилното хранене, заседнал начин на живот с намалената физическа активност и злоупотребата с алкохол повишават риска за ИБС, като се очаква през 2030 година смъртните случаи от ИБС да достигнат 23 600 000 годишно. По данни на Националния център по здравна информация, най-голям брой от хоспитализираните случаи в България поради сърдечно-съдови заболявания се дължат на КАБ – 748,3 на 100 000 души от населението, като водеща причина за смъртност при тях е ОМИ - 91,2 на 100 000 души от населението.^[5] Статистическите прогнози показват тенденция към нарастване на заболяемостта от ОМИ в България – 200,57 през 2007 г., 208,3 през 2008 г., 216 през 2009 г. , 223,8 през 2010 г. и 299,8 през 2015 година на 100 000 души от населението. Същевременно се наблюдава известна тенденция към понижаване на смъртността от ОМИ – 83,7 през 2007 г., 83,3 през 2008 г., 82,9 през 2009 г. , 82,5 през 2010 г. и 68,3 през 2015 г. на 100 000 души от населението. Най-често засегнатата възрастова група е между 40-60 години. Наблюдава се понижаване на долната възрастова граница със засягане на пациенти дори под 30-годишна възраст с повишен леталитет. Във всички

възрастови групи до менопаузата при жените преобладава мъжкия пол. След менопауза рискът за двата пола се изравнява, а след 70 год. рискът за жените нараства в по-голяма степен. Освен като основна причина за смърт, ССЗ са и една от най-важните причини за инвалидност и за загуба на години активен живот, като в развитите икономически страни те са отговорни за около 10% от общата тежест на болестите, а в развиващите се тя достига до 86%.^[6] Това води до огромни икономически загуби, които са едновременно загуби на болния и близките му, загуби на държавата и здравната система и разходи на обществото от преждевременна загуба на производствен ресурс.^[7] За да се спре този неблагоприятен възход на ССЗ, е необходимо да се предприемат ефективни мерки за предпазването от тях, особено в ранна възраст.

Смъртността при развитие на ОМИ, според различни статистики, е между 30% и 50%. Над 1/2 от смъртните случаи настъпват преди постъпване в болнично заведение, а още около 10% от пациентите умират в рамките на 1 година след изписването. Болничната смъртност при ОМИ до създаването на кардиологични отделения през 1960 г. е около 30%.^[8,9] С въвеждането на интензивните коронарни отделения с възможности за активно мониториране и дефибрилации смъртността спада на 15%. Широкото използване на хепарин, аспирин, фибринолиза и коронарни интервенции доведе до нейното понататъшно снижение – 4%-7% в различните проучвания. Реалната действителност по-добре се отразява в регистрите. Според European Heart Survey II едномесечната смъртност при пациенти с ОМИ със ST-елевация е 8,4%.^[10]

4. Патофизиология и патогенеза

Миокардният инфаркт е следствие от загуба и некроза на миокардна клетъчна маса в резултат на продължителна миокардна исхемия. Клетъчната смърт настъпва около 20 минути след началото на миокардна исхемия. Необходими са няколко часа миокардна некроза да бъде разпозната макро- и микроскопски в аутопсионния материал. Миокардните клетки некротизират напълно след 2-4 часа или малко по-дълго в зависимост от наличието на колатерално кръвообращение в засегнатата зона, от миоцитната „чувствителност“ към исхемия, от прекодицията, от индивидуалните

потребности на кислород и хранителни вещества. „Оздравяването“ на миокарда отнема около 5-6 седмици.

Атеросклерозата е хроничен, мултифокален, възпалителен процес, медиран от имунологични механизми, включващ фибропролиферативни елементи в средните и големи артерии, който се отключва главно от натрупването на липиди, холестерол, калций и клетки в интимата на артериалната стена.^[11] Ендотелната дисфункция се счита за функционален етап на съдовото увреждане, предхождащ развитието на структурни промени - атеросклеротичен процес. Ендотелната дисфункция представлява нарушаване във функционирането на ендотела и неговите защитни механизми, в резултат на което ендотела става уязвим на различни фактори, които причиняват ендотелна лезия (холестерол, токсични и хемодинамични фактори). Нахлуването на холестерол и натрупването му води до развитие на възпаление и образуване на атеросклеротична плака. Съдът се ремоделира, създава се прогресиращо стеснение, остра или хронична обструкция, кръвотока става патологичен и снабдяването с кислород на тъканите се ограничава. Коронарната артериална болест включва два основни процеса: фиксиран и трудно обратим процес на постепенно съдово стеснение, който се развива бавно за десетилетия (атеросклероза), и динамичен, потенциално обратим процес на внезапен и непредвидим като протичане и прогресия път, причиняващ бърза, пълна или частична оклузия на коронарния съд (тромбоза или вазоспазъм). Възможно е съчетание и на двата механизма. Съобразно това, симптоматичната коронарна увреда включва комбинация от хронична атеросклероза и остра тромбоза с преобладаване на едно от двете състояния. Формата и съдържанието на напредналите атеросклеротични лезии отразяват последствията от три фундаментални биологични процеса: 1) пролиферация на гладкомускулни клетки от интимата с различно изразено натрупване на макрофаги и Т-лимфоцити; 2) образуването от пролифериралите гладкомускулни клетки на големи количества съединително-тъканен матрикс, включително колаген, еластични влакна и протеоглигани; 3) натрупване в клетките и заобикалящата ги съединителна тъкан на липиди, предимно под формата на естери на холестерола и свободен холестерол.^[12,13,14,15] В общия случай атеросклерозата

преобладава при пациентите с клиника на стабилна стенокардия, докато тромбозата е основен патогенетичен механизъм в групата на ОМИ.

ОКС със ST-T елевация е животозастрашаващо състояние, проява на атеросклеротичен процес, при който главен фактор е острата тромбоза. Последната е резултат на ерозия или руптура на липидната плака с или без насложена вазоконстрикция, което като цяло причинява внезапно, критично ограничаване на кръвотока. В комплекса на дестабилизиране на атеросклеротичната плака основно, ключово място заема възпалението.^[11,16] Съобщават се редки случаи на ОКС с неатеросклеротична етиология като артериити, травма, дисекация, тромбоемболизъм, вродени аномалии, кокаинова злоупотреба, усложнения при сърдечна катетеризация.

Атеросклеротичната плака се явява основният патологичен компонент на атеросклерозата, която се формира дифузно в субинтималното пространство на артериалните съдове още в ранна детска възраст и има прогресиращ ход на развитие във времето. Атеросклерозата се наблюдава в участъци от съдовата стена с изразена ендотелна дисфункция, която от своя страна е свързана с високи концентрации в кръвта на атерогенни липопротеини и/или хомоцистеин, наличие на артериална хипертония, захарен диабет, инфекциозни микроорганизми или комбинация от тези и други фактори.^[17] Един от най-ранните белези на ендотелната дисфункция е намаленото производство на азотен оксид (NO) от съдовия ендотел в отговор на фармакологични и хемодинамични стимули.^[18] При ендотелната дисфункция се наблюдава повишена пропускливост до субендотелното пространство за липопротеини и други плазмени съставки, експресия на ендотелни (E-селектин, P-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и левкоцитни (L-селектин, интегрини, PECAM-1) адхезионни молекули и миграция на левкоцити (моноцити) в артериалната стена. Основен провокиращ и поддържащ фактор за атерогенезата се явява възпалението. Въвличането на възпалителни клетки е важно за формирането на атеросклеротични плаки, но тъй като при липса на липиди в интимата не се задържат възпалителни клетки, може да се приеме, че отлагането на липиди е началното събитие, а възпалителните клетки имат по-нататъшна роля в развитието на лезиите.

Следващ етап от развитието на атеросклеротичната плака е формирането на **мастни повлекла**. В този процес се формират т.нар. пенести клетки, активират се Т-клетките и се наблюдава миграция на съдови гладко-мускулни клетки (vascular smooth-muscle cells, VSMC). Задържаните в субендотелното пространство липопротеини, които са в оксидирано състояние, обострят местната възпалителна реакция и поддържат активния статус на надстоящия ендотел. Това води до непрекъснато експресирание на селектини, адхезионни молекули и хемокини, които са активатори на левкоцитите. Веднъж задържани, инфламаторните клетки по-лесно мигрират към субендотелното пространство, където се активират. Моноцитите узряват в макрофаги и експресират очистиращи рецептори (scavenger receptors, SR), необходими за поглъщането на модифицирани липиди, като придобиват морфологични характеристики на „пенести“ клетки (foam cells), с което се реализира основната роля на макрофагите в атеросклерозния процес - да поемат и очистят атерогенните липиди. Активираните макрофаги и Т-клетки експресират разнообразни проинфламаторни цитокини и растежни фактори, които участват в по-нататъшната еволюция на плаките чрез динамично взаимодействие с местния реактивен отговор на околните VSMC.

Експресията на точно определени левкоцитни адхезивни молекули от ендотелните клетки регулира потока на макрофаги и Т-клетки в ендотела. Част от голямото семейство на имуноглобулините са съдовата клетъчно-адхезивна молекула-1 (vascular cell adhesive molecule-1 – VCAM-1) и междуклетъчната адхезивна молекула-1 (intercellular adhesive molecule-1 – ICAM-1)^[16,19,20] Селектините са друга голяма категория от левкоцитни адхезивни молекули. Е-селектинът (E-endothelial) е молекула, която селективно насочва полиморфонуклеарните левкоцити, среща се експресирана в ранните стадии на образуване на атерома, а също се намира експресирана при защитните реакции в процес на бактериално възпаление.^[21] Друга важна молекула, намерена като експресирана от ендотелните клетки, покриващи атерома при хора е Р-селектинът (Р от platelet), ^[22,23] който също се доказва и при експериментална атеросклероза.^[24,25,26] Етапът, последващ адхезирането на левкоцитите към ендотела, е проникването им в съдовата стена. Това е възможно след получаване на сигнали от група протеини, наречени цитокини или хемокини, за които се

знае, че се произвеждат от обикновените клетки при наличието на възпалителни фактори. Такива са: MCP-1, интерлевкин-1, интерлевкин-8, фракталкин. [27,28,29]

Макрофагите пенести клетки се превръщат като резервоар за голямо количество липиди. Тези клетки синтезират голямо количество проинфламаторни молекули, като различни цитокини и също тромбоцитен активиращ фактор. Въведен е терминът естествен имунитет, описващ точно този възпалителен отговор, който не е в резултат на антигенна стимулация.

T- хелперните клетки, участващи в процеса се разделят на два основни клона. От една страна са T-1 хелперите, които произвеждат цитокини като интерферон гама, лимфотоксин, CD-40 лиганд, и тумор некротичен фактор алфа. Този клон е отговорен за процесите на дестабилизация на плаката и активизира тромбобразуването и тромбозата на атеросклеротичната плака. Цитолитичните T клетки (експресиращи CD8) произвеждат цитотоксични фактори, които потенцират цитолизата и апоптозата на гладко-мускулни клетки, ендотелни клетки и макрофаги.^[30,31] Смъртта на всеки един от тези три типа клетки може да бъде наблюдавана в атеросклеротичната плака и причинява прогресия на плаката, води също и до известните усложнения на атеросклеротичната плака. Ролята и мястото на B- клетките и хуморалния имунитет в атеросклеротичния процес са все още недостатъчно проучени.

През годините в динамика атеросклеротичните лезии се превръщат в напреднала усложнена плака - формирана безклетъчна сърцевина от естери на холестерола, обградена от ендотелизирана фиброзна шапка, съдържаща гладко-мускулни клетки и възпалителни клетки, предимно макрофаги, T-клетки и мастоцити, които имат тенденция да се натрупват в района на периферията на плаката. Гладко-мускулните клетки /ГМК/ в медията на съда съдържат големи количества контрактилни белтъци, тъй като тяхната основна роля е да поддържат съдовия тонус. Този „контрактилен” фенотип се поддържа чрез въздействието на извънклетъчните белтъци в медията върху повърхностните интегрини на ГМК. При придвижване от медията в интимата обаче ГМК претърпяват промяна във фенотипа, характеризираща се с намаляване на съдържанието на контрактилни белтъци и увеличаване на синтезиращите органи (,,синтезиращ” фенотип). Профилът на генната експресия на ГМК от интимата на атеросклерозиращ съд вече напомня този на ГМК в кръвоносен съд

в ранен етап от развитието му. Това поддържа схващането, че ГМК в интимата осъществяват по-скоро репаративна, отколкото пермисивна роля в атеросклерозния процес. За реализирането на този „репаративен” фенотип ГМК експресират протеази, необходими за разграждането на заобикалящата базална мембрана и миграцията им до мястото на увредата, растежни фактори, които улесняват пролиферацията им там, и матриксни белтъци, в частност колаген и еластин, за да възстановят съда. Експресията на този генен репертоар е задължителна за образуването на фиброзна шапка върху липидната сърцевина на плаката. Фиброзната шапка разделя силно тромбогенната липидна сърцевина от циркулиращите тромбоцити и белтъци от коагулационната каскада и придава структурна стабилност на атеросклеротичната лезия. С нарастването на плаката може да се достигне до усложнена лезия - атеросклеротични плаки, които запълват значителна част от лумена на съда. Ако лезията ограничи кръвотока до степен, че той не може да отговаря на нуждите, настъпва тъканна исхемия, както е при стабилната исхемична болест на сърцето (ИБС). Нарастването на плаката не винаги води до стеноза на лумена, тъй като атеросклерозните артерии могат да се ремоделират и да приспособят към формата си нарастващата лезия при съхраняване на нормален или почти нормален диаметър на лумена. Големи лезии могат да бъдат, и често са, клинично тихи.

Усложнените плаки могат да се превърнат и в нестабилни фиброзни плаки, които руптурират и се получават тромбози, обуславящи остри клинични усложнения - нестабилна ИБС, инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт . Плаките с голяма липидна сърцевина и тънка фиброзна шапка са много по-склонни към руптура от тези с дебела шапка, отчасти и заради това, че дебелият шапка е по-устойчива на механичен стрес. Преобладаването на възпалителни клетки и оскъдността на ГМК води до руптура. Така че, съставът на плаката е далеч по-важен от размера ѝ за определянето на изхода от развитието на процеса.

Атеросклерозата е заболяване с редуващи фази на стабилност и дестабилизация. Нестабилността на атеросклеротичната плака е водеща причина на клиничната симптоматика при пациентите. Плаката, склонна към нестабилитет, съдържа голямо липидно ядро, малко количество гладкомускулни клетки, висока концентрация на клетки на възпалението и тънка фиброзна шапка, покриваща липидното ядро.^[32] Вулнерабилността на атеросклеротичната

плака зависи и от циркуферентния съдов стрес, локализацията и размера на плаката, както и от въздействието на кръвотока върху вътресъдовата повърхност на плаката. В допълнение към руптурата на атеросклеротичната плака, възникването на ерозия в нея е също важен механизъм за възникване на ОКС. Появата на ерозия в плаката привлича формените елементи на кръвта на мястото, с образуване на тромб на повърхността на плаката, докато при руптура на плаката тромбът обхваща дълбоките слоеве на плаката, включващи липидното ядро. Това води до уголемяване и бърза прогресия на плаката, ако тромбът не се акомодира при позитивното ремоделиране.

Възпалителните клетки дестабилизируют фиброзната шапката по няколко механизма - повлияват оборота на матриксни белтъци чрез производството на специфични металопротеази, които разграждат матриксни белтъци в шапката и произвеждат проинфламаторни цитокини, които инхибират пролиферацията на ГМК и синтеза на колаген; синтезират възпалителни цитокини, които имат синергично цитотоксично действие върху ГМК и активираните макрофаги могат да активират клетъчната смърт и апоптоза на ГМК чрез директен контакт клетка-клетка.

Благодарение на високата концентрация на колаген тип I във фиброзната шапка, тя може да понесе голям тензионен стрес, без да има данни за разкъсване или руптура. Непрекъснато протичащите динамични процеси в плаката, медиранни от растежни фактори и влиянието на металпротеазите, придружени от апоптозата на гладкомускулните клетки, е процес който дестабилизира фиброзната шапка на атеросклеротичната плаката. Инфилтрацията с макрофаги се показва от няколко патологични проучвания: концентрацията на макрофаги е 6 до 9 пъти по-голяма при нестабилните плаки в сравнение със стабилните, възпалителните клетки се представят основно от Т-лимфоцити на мястото на руптура, които произвеждат различни цитокини. Последните стимулират към пролиферация гладкомускулните клетки и активират макрофагите.^[33] Тези клетки произвеждат и протеази, които разграждат извънклетъчния матрикс. Ин витро макрофагите предизвикват разграждане на колагена от фиброзната шапка, а протезните инхибитори могат да блокират този процес.

Руптурата или ерозията на шапката позволяват контакт между високо тромбогенния колагенозен матрикс и липидната сърцевина с кръвообращението и води до натрупване на тромбоцити и активирането им. Това от своя страна води до натрупване на фибрин, **образуване на тромб** и в края на краищата - запушване на съдовете. Последното не е задължително, сега се знае, че епизоди на тиха, субклинична руптура на плаките настъпват доста често при болните с атеросклероза. Тези епизоди на неоклузивна руптура на плаката индуцират въвличане на нови ГМК под влияние на митогени, в частност растежни фактори и тромбин в тромба. Така се стимулира формирането на нова шапка и увеличаване размера на тромба.

След руптуриране на плаката се разкрива богатото на липидно съдържимо ядро, което е изключително тромбогенно и е богато на тъканни фактори.^[34] Тромбозата, която се развива на мястото на руптура или ерозия в плака, може да доведе до бърза промяна в тежестта на съдовото стеснение на мястото, предизвиквайки субтотална до тотална оклузия на съда.

Спонтанната фибринолиза може да обясни транзиторните епизоди на тромботична субоклузия/оклузия на виновната артерия, както и свързаната с това исхемия. Богатият на тромбоцити тромб на мястото на руптура или ерозия на нестабилната плака може да се фрагментира на множество малки части, които водят до емболизация на малките интрамурални артериоли и капилляри. Тези тромбоцитни емболи водят до развитие на малки полета на перисъдова миокардна некроза в местата, кръвоснабдявани от инфаркт-свързаната артерия, и по този път водят до освобождаване на биохимични маркери на миокардна увреда.^[35]

Редица експериментални и клинични доказателства имат достатъчно данни, за да се твърди, че генезата и развитието на нестабилната плака при пациентите с ОКС са мултифакторни. При пациентите с ОКС са документирани различни места на руптура на плаките, както с, така и без интракоронарна тромбоза, придружени с различна степен на повишаване на нивата на системните фактори на възпалението и вътресъдова тромбоза, както и активиране на коагулационната каскада.^[36,37,38] Основни рискови фактори като хиперхолестеролемия, тютюнопушене и високите нива на фибриноген

допринасят за дестабилизирането на атеросклеротичната плака, водейки до тромботични усложнения.

Миокардното кръвоснабдяване се определя от промените в артериалния съдов тонус, което води до недостатъчност на кръвооросяването в покой или при усилие. Вазоспазъм се наблюдава на мястото на налична атеросклеротична плака, като възникването и потенцирането му се медира от вазоактивни субстанции (серотонин, тромбоксан А₂ и тромбин), освобождавани локално от активираните тромбоцити и интракоронарната тромбоза. Доказано е, че ендотелът е орган, съчетаващ множество функции, чиито интегритет е от първостепенно значение за нормалната модулация на съдовия тонус. Ендотелната дисфункция е фактор, тясно свързан с прогнозата при пациентите, и може да се покаже чрез индуцирана вазоконстрикция с ацетилхолин или метахолин.^[39,40]

Водещ механизъм при прогресия на атеросклерозата се явява оксидативния стрес. Той активира механизми на хипергликемия-индуцирана клетъчна увреда - формирането на крайни гликирани продукти и тяхното взаимодействие с рецептори на крайни гликирани продукти, активирането на протеинкиназа С, стимулиране на хексозаминовата верига. Дори краткотрайни периоди на хипергликемия причиняват оксидативни промени при диабетици.^[41,42] Хипергликемията може да потенцира оксидативен стрес по различни начини. Високата концентрация на кръвна захар е свързана с натрупване на лактат, което води до митохондриална дисфункция и увеличена продукция на супероксиди. Хипергликемията повишава активността на полиоловия път и нивата на реактивни кислородни радикали (ROS).^[43] Тя не оказва влияние върху антиоксидантната система (супероксидната дисмутаза – SOD), която е резистентна на кисело рН. Увеличените нива на ROS редуцират бионаличността на азотен окис чрез свързването си с него и формирането на пероксинитритни радикали.^[44] ROS подтискат експресията на синтазата на азотен окис чрез активирането на хексозаминовата верига.^[44] Хипергликемия-индуцираното свръхобразуване на супероксидни радикали потенцира ендотелната дисфункция.^[45,46]

Основен механизъм за атеросклеротичното заболяване е ендотелната дисфункция. Тя е свързана с растежа, диференциацията и характеристиките на плаката. Рискови фактори като дисгликемия, дислипидемия, артериална

хипертония, тютюнопушене, затлъстяване увреждат ендотела и предизвикват вазоконстрикция, натрупване на инфламаторни клетки, миграция на гладкомускулни клетки, повишена продукция на цитокини - IL-1 и TNF-alpha. Последните действат директно върху съдовата стена и стимулират атерогенезта. От друга страна, посредством IL-6 (messenger molecule), IL-1 и TNF-alpha стимулират синтеза на протеини, участващи в атеротромбозата (фибриноген, инхибитор на плазминогеновия активатор-1- PAI-1) или разтворими биомаркери (hs CRP и серумен амиолоид А). Всички те помагат за формирането на атеросклеротичната плака, като се създава негативна обратна връзка и вторична ендотелна лезия. Тя оставя плаката непротектирана, като ѝ позволява руптура или ерозия, което води до тромбогенеза.^[47,48,49] Възпалителните маркери, свързани с руптура на плаката, се различават от тези, отговорни за нейното нарастване и са все още неизяснени.^[50]

Ендотелната дисфункция се отчита като критичното събитие, инициращо пролиферация на гладкомускулните клетки в медията на съдовете, водещо до прогресираща атеросклероза. Този процес се последва от активация на тромбоцитите, тромбообразуване и прогресивно стесняване на лумена на съда. Извадка от изследвани ангиографски пациенти от листа на чакащи за планова перкутанна ангиопластика показва, че бързата прогресия на съществуващи атеросклеротични стенози е обичайна находка при проследяване във времето. Рискът нараства при пациентите с комплексни лезии по-бързо, отколкото при тези със стабилни плаки.^[51]

5. Клинична класификация на миокардния инфаркт.

Определянето на диагнозата МИ е от изключителна важност, за да може по възможно най-бързия начин да се постигне реперфузия на засегнатия съд. Пациентите с гръден дискомфорт или с други симптоми, свързани с миокардна исхемия, при които се наблюдава елевация на ST-T сегмента в поне в 2 съседни отвеждания се определят с остър миокарден инфаркт с персистираща ST-T елевация /STEMI/, а тези без ST-T елевация – остър миокарден инфаркт без ST-T елевация /NSTEMI/. При част от пациентите на ЕКГ се появява патологичен Q-зъбец /МИ с Q-зъбец/, а при друга част такъв липсва / МИ без Q-зъбец/. На базата на различни патологоанатомични, клинични и прогностични

характеристики диагнозата МИ се класифицира в няколко типа, като за всеки от тях има определен лечебен подход.

Международна класификация на миокардния инфаркт е представена в следната таблица.

| |
|---|
| Тип 1. Спонтанен МИ. |
| Миокарден инфаркт, свързан с руптура, разязвяване, фисура, ерозия или дисекация на атеросклератичната плака, водещи до образуването на пристенна тромбоза в една или повече коронарни артерии, което от своя страна е причина за намаляване на кръвния ток и за дистална емболизация с последваща некроза на миоцитите в засегнатия участък. |
| Тип 2. МИ като последица от нарушение в равновесието кислородно снабдяване/кислородна потребност. |
| В случаи, когато миокардната некроза се дължи на причина, различна от обструктивна коронарна болест, и води до нарушаване на равновесието кислородно снабдяване/кислородна потребност – например ендотелна дисфункция на коронарните артерии, спазъм на коронарните артерии, емболизъм в коронарните артерии, тахиаритмии, брадиаритмии, анемия, дихателна недостатъчност, хипотония, артериална хипертония, левокамерна хипертрофия. |
| Тип 3. МИ, причинил смърт при невъзможност за изследване на биомаркери. |
| Сърдечна смърт със симптоми, суспектни за миокардна исхемия и предполагаеми исхемични ЕКГ промени или новопоявил се ЛББ, но настъпили рано, преди покачване на биомаркерите, или в редки случаи, когато биомаркерите не са изследвани. |
| Тип 4а. МИ, свързан с перкутанна коронарна интервенция. |
| Определя се като такъв при покачване на тропонина с повече от 5 пъти над 99-ия перцентил за горна референтна стойност при пациенти с изходен тропонин под 99-ия перцентил за горната референтна стойност или покачване на тропонина повече от 20% от изходната му стойност, ако тя е била повишена и стабилна или понижаваща се. Необходимо е допълнително поне още едно условие: *симптоми с вероятност за миокардна исхемия; *новорегистриране на ЕКГ исхемични промени или нов ЛББ; *ангиографски обективизирана загуба на кръвоток в главна коронарна артерия или разклонение, забавен кръвоток или липса на кръвоток или емболизация; *доказано с образно изследване нова загуба на витален миокард или новорегистрирано нарушение в сегментната кинетика на ЛК. |
| Тип 4б. МИ, причинен от тромбоза в имплантирания стент |
| Миокарден инфаркт, свързан с инстент тромбоза, се приема , когато тромбозата се обективизира с ангиографско изследване или с аутопсия и се регистрира подлежаща миокардна исхемия с покачване и/или със спад на стойностите на сърдечните биомаркери с най-малко една стойност над 99-ия перцентил за горната референтна стойност. |
| Тип 5. МИ, свързан с коронарна хирургия /след АКБ/ |
| Миокарден инфаркт, свързан с аорто-коронарен байпас, се определя тогава, |

когато се регистрира покачване на тропонина над 10 пъти над 99-ия перцентил за горна референтна стойност при пациенти с изходен тропонин под 99-ия перцентил за горната референтна стойност. Необходимо е поне още едно условие:

*новопоявил се патологичен Q-зъбец или ЛББ;

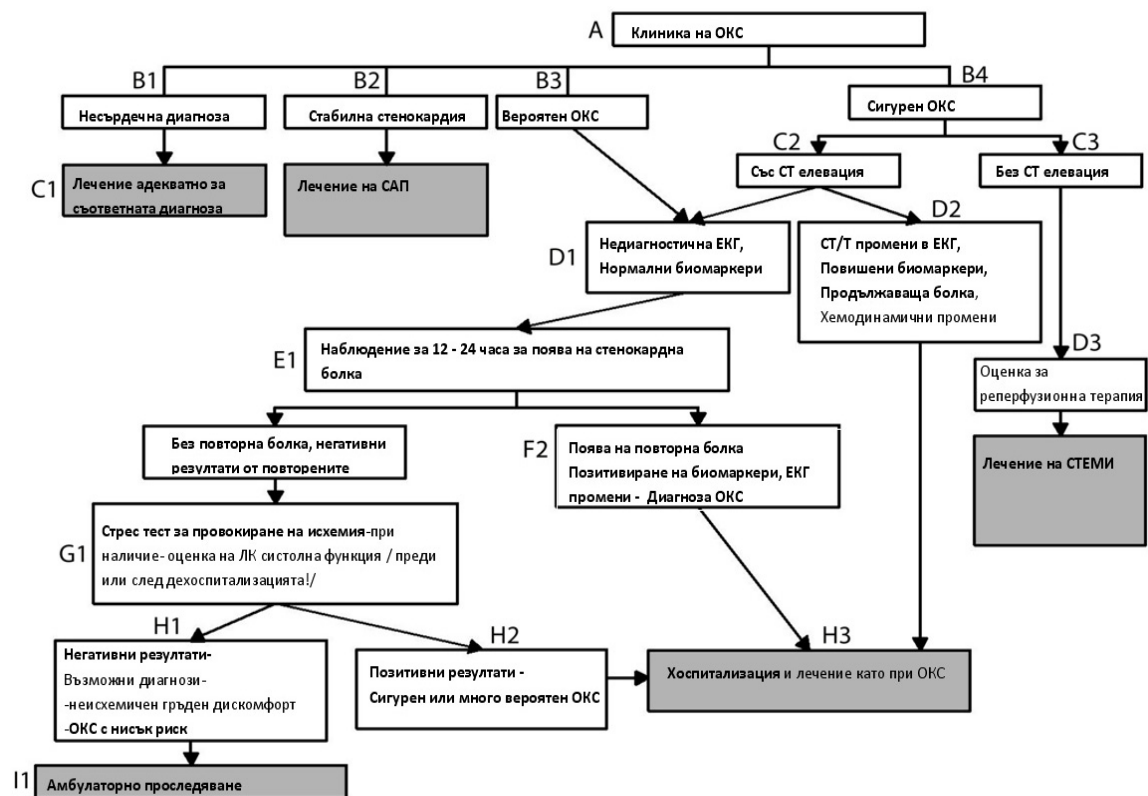
*ангиографски обективизирана новопоявила се оклузия на нативен съд или графт;

*доказано с образно изследване нова загуба на витален миокард или новорегистрирано нарушение в сегментната кинетика на ЛК.

Табл.1. Международна класификация на миокарден инфаркт.

6. Диагноза на острия коронарен синдром.

Диагностичният алгоритъм при ОКС е представен на фигура 1.



Фиг.1. Диагностичен алгоритъм при ОКС.

6.1. Анамнеза и обективно състояние

По отношение на клиниката и историята на заболяването традиционно се отличават няколко клинични симптома, като съществен и най-важен е продължителна (над 20 минути) ангинозна болка в покой.

Известна в медицинската общност е типичната стенокардна болка, свързана с усилия, преминаваща в покой или от бързодействащи нитрати сублингвално, но трябва също да се оценяват и някои типични, но по-рядко

срещани симптоми като обилно изпотяване, гадене, коремна болка, диспнея и синкоп.

ОКС може да се прояви и изцяло с нетипични симптоми, които включват епигастрална болка, внезапно възникнали затруднения в храносмилането, остра „промушкваща” гръдна болка, плеврална гръдна болка, нарастваща диспнея. Нетипичните симптоми са по-характерни за много млади или по-възрастни пациенти над 75 годишна възраст, жени, диабетици, болни с ХБН и такива с деменция.

Белези на повишен риск са наличните болка в покой, акцелерация в честотата на стенокардните пристъпи, наличие на тахикардия, хипотония, прояви на застойна СН, наличие на усложняващи стенокардията придружаващи заболявания като анемия, инфекция, възпаление, треска, метаболитни и ендокринни (особено тиреоидни) нарушения.

Съществуват известни фактори, които увеличават вероятността за налична ИБС и съответно STEMI и това са напредналата възраст, мъжки пол, известна некоронарна атеросклероза – ХАНК или мозъчна и каротидна атеросклероза, наличие на ЗД или ХБН, известна ИБС - преживян МИ, състояние след PCI или аорто-коронарен байпас (АКБ).

Физикалното изследване обикновено показва нормален статус. Ако са налице симптоми, свързани с хемодинамична нестабилност и/или ЗСН, то те изискват много бърза оценка и лечение. Най-важната роля е да се изключат кардиални неischemични причини за гръдна болка, а именно - белодробен тромбоемболизъм (БТЕ), аортна дисекация, перикардит и клапни заболявания. Екстракардиални причини за гръдна болка могат да бъдат – пневмоторакс, пневмония, плеврални изливи, анемия, тиреотоксикоза, гастрит, язвена болест, панкреатит и др.

6.2. Електрокардиографска оценка

Електрокардиограмата е един от основните диагностични методи за поставяне на диагнозата остър миокарден инфаркт. Тя трябва да се направи възможно най-бързо, в рамките на 10 минути, след приемане на пациента в интензивно кардиологично отделение, както и да се интерпретира и разчете

възможно най-бързо от опитен лекар или кардиолог. Динамичните промени, които се наблюдават на ЕКГ-то в острата фаза на МИ, изискват провеждането на многократни записи, когато първата кардиограма не е информативна за диагнозата ОМИ. Времевият интервал между отделните записи трябва да е 15-30 минути, а при възможност да се провежда непрекъснато ЕКГ мониториране.

Електрокардиограмата не е достатъчен метод за поставяне на диагноза ОМИ или остра миокардна исхемия. Промени в ST-T сегмента се наблюдават при редица други заболявания и състояния, като остър перикардит, левокамерна хипертрофия, пълен ляв бедрен блок, синдром на Бругада, стрес-индуцирана кардиомиопатия, ранна реполяризация и др. Регистрирането на новопоявила се, продължителна над 20-минути елевация на ST-T сегмента, придружени от реципрочни депресии на ST-T сегмента /огледален образ/, почти винаги е свързано с оклузия на коронарна артерия с последваща миокардна исхемия и некроза, както и сегментни нарушения в левокамерната кинетика. Наличието на Q-зъбец може да се дължи на миокардна фиброза и не винаги е свързан с оклузия на коронарен съд, както е при пациенти с кардиомиопатия. По-време на миокардна исхемия може да се засегнат всичките компоненти на електрокардиограмата – PR сегмента, QRS комплекса, T вълната и ST-T сегмента. Най-рано се наблюдават промени в T-вълната и ST-T сегмента. T-вълната става островърха, симетрична и с голяма амплитуда. Това се наблюдава в поне две съседни отвеждания на ЕКГ-то и понякога предхожда елевацията на ST-T сегмента като един от най-ранните белези за миокардна исхемия.

Мястото, в което се определя степента на девиация на ST сегмента, е т.нар. J-точка. За сигнификантна се определя новопоявила се елевация на ST-T сегмента повече от 0,1mV в което и да е отвеждане, с изключение на V₂ и V₃. Елевация на ST-сегмента е възможна до 0,25 mV във V₂ и V₃ при здрави мъже на възраст под 40 години. Обикновено тя намалява с възрастта. Съществуват полови различия при определянето на елевацията на ST-сегмента в J-точката. При здрави жени амплитудата на сегмента във V₂ и V₃ е по-малка от тази при мъжете. За по-точно локализиране на МИ се използват и допълнителни отвеждания – V₇ до V₉ за долно-базална стена на ЛК, а V_{3R} и V_{4R} – за свободна стена на дясна камера.

Миокардна исхемия в зоната на а.циркумфлакса трудно се регистрира на ЕКГ. Необходимо е прилагане на модифицирани отвеждания. Електродът за V₇ се слага на ниво ляво пето междуребрие по задна аксиларна линия, V₈ – ляво пето междуребрие на ниво средна скапуларна линия, V₉ – ляво пето междуребрие на ниво парастернална линия. Наличието на ST-T депресии във V₁-V₃ може да се интерпретира като долно-базален или заден МИ, особено ако се наблюдава позитивиране на крайната част на T-вълната. Това се нарича еквивалент на ST-T елевация. При пациенти с долен и деснокамерен МИ трябва да се регистрират десните прекордиални отвеждания V_{3R} и V_{4R}, тъй като елевацията на ST-сегмента повече от 0,05 mV /повече от 0,1mV за мъже до 30 години/ в тях е допълнителен критерий за диагнозата. Черепно-мозъчни инциденти, БТЕ, нарушения в електролитния баланс, хипотермия, перикардит или миокардит също могат да бъдат причина за патологични промени на ST-сегмента. Поставянето на диагноза ОМИ с наличието на известен ЛББ е трудно. При пациенти с ДББ наличните ST-T промени във V₁-V₃ правят трудно интерпретирането на новопоявила се миокардна исхемия. На табл.2 е представена ЕКГ характеристика на остра миокардна исхемия при липса на левокамерна хипертрофия и/или ЛББ и при съответни полови и възрастови различия.

| |
|--|
| ST-T елевация |
| Новопоявила се елевация на ST-T сегмента в J-точката в две анатомично съседни отвеждания с отклонение ≥ 0.1 mV за всички отвеждания освен V ₂ -V ₃ , където е необходимо отклонение $\geq 0,2$ mV за мъже ≥ 40 години и $\geq 0,25$ mV за мъже < 40 години или $\geq 0,15$ mV за жени. |
| ST-T депресия и промени на T-вълната |
| Новопоявила се хоризонтална или десцендентна депресия на ST-сегмента с отклонение $\geq 0,05$ mV в две анатомично съседни отвеждания и/или негативиране на T-вълната $\geq 0,1$ mV в две анатомично съседни отвеждания с позитивен R-зъбец или отношение R/S > 1. |

Табл.2. ЕКГ находка при остра миокардна исхемия (при липса на ЛКХ и/или ЛББ).

Съществуват редица състояния, които затрудняват поставянето на диагноза МИ на базата на ЕКГ. Представени са в следната таблица.

| Фалшиво-позитивни | |
|--|----------------------------|
| Ранна реполяризация | Пери-/миокардит |
| ЛББ | Кардиомиопатия |
| Преекститация | Синдром на Бругада |
| Белодробен тромбемболизъм | Субарахноидален кръвоизлив |
| Хиперкалиемия | Размяна на електродите |
| Холецистит | Трициклични антидепресанти |
| Фалшиво-негативни | |
| Предхождащ МИ с Q-зъбец и/или застинала ST-елевация | |
| Ритъм от постоянен електрокардиостимулатор с имплантиран електрод в дясна камера | |

Табл.3. Чести затруднения в ЕКГ при диагностициране на МИ

6.3. Биохимични маркери

В исторически план първия биомаркер използван за диагноза на миокарден инфаркт са трансминазите, въведени като диагностичен тест в края на 50-те години на XX век. Поради неспецифичността на тези ензими, които могат да имат повишени стойности при редица други сърдечни и несърдечни състояния, в днешно време не са основен диагностичен критерий. Въвеждането в практиката на общата креатининкиназа /СРК/ и особено МВ-фракцията ѝ /СРК-МВ/ става основен диагностичен критерий заедно с клиничната характеристика на стенокардния пристъп и наличието на исхемични ЕКГ промени за десетки години напред. Изследването на СРК-МВ се включва още в първата дефиниция на миокардния инфаркт, предложена от СЗО. През 80-те години сериозно започна проучването на сърдечните тропонини като сензитивен и специфичен маркер за миокардна некроза като този показател става един от основните за потвърждаване на диагнозата остър коронарен синдром.

Ензимът креатинфосфокиназата (СРК) се намира в голям процент в напречноабраздената мускулатура, мозъка, бъбреците, белите дробове и гастроинтестиналния тракт. Недостатък на този ензим е, че е с ниска специфичност и сензитивност за миокардна некроза. Той може да бъде повишен при редица други заболявания, като травма, гърчове, бъбречна недостатъчност, хипертермия или хипертиреоидизъм. Нивото на СРК се увеличава в рамките на

3 до 8 часа след миокардната увреда, като пикът е между 12 и 24 ч. и се връща до нормални стойности в рамките на 3 до 4 дни. Този маркер в голяма степен се допълва със СК-МВ и изследване на тропонина.

СК-МВ е по-специфичен в сравнение от СРК и е приложим за ранна диагностика на остър миокарден инфаркт. Стойността му се завишава в рамките на 4 до 6 часа от началото на исхемията, достига пик за 12–24 ч. и се нормализира за 2–3 дни. Като измерване на масата на СК-МВ е с по-голяма сензитивност спрямо изследването на активността.

Тропонините (Т, I, С) могат да бъдат намерени в напречнообразената мускулатура и в сърдечния мускул. Изоформите Т и I се различават в сърдечната и напречнообразената мускулатура. Те се предпочитат за установяване на миокардна некроза, като имат почти еднаква специфичност и сензитивност. За разлика от тропонин I, нивата на тропонин Т могат да бъдат увеличени при пациенти с бъбречна увреда, полимиозит или дерматомиозит. Обикновено тропонините биват измервани в спешния кабинет, като изследването се повтаря в рамките на 3 часа. Пациенти със завишени стойности и на двата показателя се смята, че са с остър миокарден инфаркт. Тропонините могат да останат завишени до 2 седмици след започване на оплакванията, което ги прави полезен късен маркер за скорошна миокардна увреда. Повишените стойности на сърдечните тропонини, свързано с промени в ST сегмента и гръдна болка на този етап се приема като остър миокарден инфаркт.^[52] Прието е, че покачване на тропонините над референтните граници е свързано с необратима клетъчна миокардна некроза, вследствие на дистална емболизация от червени тромби от мястото на руптуриралата плака. Тропонините са най-подходящия и независим маркер за ранна, до 30-ти ден, но също така и късна, до 1 година, стратификация на риска, касаещ МИ и сърдечна смърт. Болните с ОМИ и повишен тропонин имат около четири пъти по-висока ранна и късна смъртност и почти четири пъти по-голяма честота на реинфарктите, като степента на повишение корелира с прогнозата.^[53]

BNP и NT-proBNP, който представлява N - терминален фрагмент от прохормон и са маркери на неврохуморална регуларизация са много чувствителни и специфични за откриване на левокамерна дисфункция. Ретроспективни проучвания доказват 3 до 5 пъти по-високата смъртност при

завишени стойности на неврохуморалните маркери в сравнение с тези, при които маркерите са в норма. Повишените нива на BNP и NT-proBNP са самостоятелен предиктивен фактор за риск от смърт, независимо от възрастта, степента на СН по Killip, левокамерна фракция на изтласкване.^[54]

Бъбречна дисфункция е силен независим рисков фактор за смъртност при пациентите с ОКС. Поради факта, че се влияе от възраст, пол, телесна и мускулна маса, раса и прием на лекарства, серумният креатинин е по-неточен маркер за оценка на бъбречната функция от клирънса на креатинина (Clcr) и гломерулната филтрация (GFR). От множество проучвания е установено експоненциално нарастване на смъртността при болни с лека, умерена и тежка ХБН.^[55]

Високочувствителният С-реактивен протеин (hsCRP) е член на семейството на пентраксин протеините – част от вродената имунна система. Той е острофазов белтък, синтезиран в черния дроб в отговор на продукция на цитокинини / IL-6, IL-1, TNF/ при тъканна увреда, възпаление, инфекция. Като възпалителен маркер е с прогностично значение за развитие на ОМИ, мозъчен инсулт, ХАНК и внезапна сърдечна смърт при здрави или за повторен инцидент при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване. Плазменият му полуживот е 18-20 часа, като измерването му изисква усредняване на поне две отделни стойности, взети най-малко през интервал от две седмици. Стандартният CRP може да се повиши до 1000 пъти над горна референтна граница при инфекция или тъканна деструкция/некроза/, изследването на високоспецифичния CRP /hsCRP/ открива нива в рамките на нормалните референтни граници /желателно е да се открият нива под 0,3 mg/L/ и имат предсказваща стойност за бъдещи сърдечно-съдови събития.^[56] Повишението на hsCRP при пациенти без предшестващи сърдечно-съдови събития е добре изследвано – при пациенти с hsCRP под 1 mg/L са с нисък риск от бъдещи сърдечно-съдови събития – миокарден инфаркт, инсулт и смърт; при нива над 3mg/l – са с висок риск, а тези с над 10 mg/L – са с екстремно висок риск. При стойности от порядъка на 100 mg/L вероятно се наблюдава острофазова реакция на възпаление и се препоръчва повторно изследване след 3 седмици.^[57]

hsCRP се явява като медиатор в процеса на атерогенеза. Той атенюира синтеза на азотен окис, като потиска експресията на ензима – eNOS; стимулира

експресията на PAI-1, окислението на LDL и тяхната ендцитоза от макрофагите, потенцира производството на тъканен фактор от моноцитите, активира системата на комплемента, стимулира отделянето на IL-1b, IL-6, TNF-alpha, медира действието на моноцитния-хемоатрактантен протеин-1 в ендотелните клетки и увеличава експресията на ICAM-1 и VCAM-1 [58,59]

При ОКС се наблюдава бързо повишение на нивата на hsCRP след 8-мия час, като се достигат пикови стойности на 2-4 ден и се нормализират на 2-рата до 4-тата седмица, като е доказано че ранното повишаване на нивата на hsCRP е резултат на възпаление и атеротромбоза в плаката, докато късното му повишаване не е специфично. Противоречиви са резултатите от редица проучвания за ролята на hsCRP като предиктор на ранния риск от смърт и МИ.[60,61] По отношение на късния риск от смъртност съществуват еднопосочни данни от проучванията^[62,63,64,65] - повишените нива на високоспецифичния С-реактивен протеин предсказват повишен риск, независимо от стойностите на тропонина. При ОКС със ST-T елевация нивата на hsCRP при постъпване над 3 mg/L корелират с повишена честота на реинфаркт и ранна постинфарктна исхемия.^[60] При hsCRP над 10 mg/L корелират с повишена смъртност реинфаркт на 30-ия ден.^[66] При нива над 25 mg/L корелират с повишена късна смъртност.^[67] Много високи стойности от порядъка над 200 mg/L корелират с повишен риск от камерна руптура.^[68] Субанализ на PROVE-IT доказва, че hsCRP над 2 mg/L при изписването на пациента корелира с по-висока късна смъртност.^[69]

До момента е заложено изследването на тропонин, високочувствителните тропонини, СРК и СК-МВ за поставяне на диагноза остър миокарден инфаркт и по-нататъшната оценка, подход, лечение и прогноза. За съжаление, тези биомаркери са повишени само когато е настъпила необратима миокардна увреда /некроза/, поради което интерес на изследователите е насочен към биомаркерите, отразяващи ранни възпалителни, исхемични и тромботични процеси, настъпващи на клетъчно и молекулно ниво. Други възпалителни маркери с прогностично значение при ОКС, които са в процес на изучаване са: исхемично-модифициран албумин /ИМА/, миелопероксидаза /МРО/, растежен диференциален фактор-15 /GDF-15/, адипонектин, хемерин, просубстанция Р, неврокинини, проенкефалин /PENK/, копептин, проадреномедулин,

пропредсърден натриуретичен пептид, микроРНК /miRNA/. Всички тези маркери са в процес на разработка и доказване на необходимостта за диагностициране на миокардния инфаркт.

6.4. Неинвазивна образна диагностика

Ехокардиография: оценка на помпената функция на лява камера, локализиране на сегментни нарушения /хипо-, дис- или акинезия/ по време на исхемия са високо показателни, откриване на усложнения при ОМИ – остра митрална недостатъчност, руптури, развитие на аневризми и тромбози, ремоделиране на лява камера след МИ. Ехокардиографията е основен метод при оценка наличието на други диференциално диагностични възможности като аортна стеноза, аортна дисекация, БТЕ, хипертрофична кардиомиопатия. Използва се стандартизираният модел за ехографска оценка на сегментната кинетика на лява камера, с кореспондиращо съответствие на коронарен съд, кръвоснабдяващ определена миокардна зона.^[70] Понастоящем провеждане на ехокардиография се препоръчва при всички пациенти, хоспитализирани с диагноза ОКС с елевация на ST сегмента.^[71]

Стрес-ехокардиографията по време на остър миокарден инфаркт не се използва. Тя е метод за оценка на наличие на витален миокард и за правилно селектиране на болните за реваascularизация.

Компютър томографска ангиография – /Мултисрезова компютърна томография на сърце/ – на този етап не се препоръчва като образна методика за ОКС, поради ниска диагностична стойност и допълнително натоварване с радиация и контраст, ако след това се премине към PCI. Особено ценна е при диференциране на гръдната болка за изключване на белодробен тромбемболизъм или аортна дисекация.

За диагнозата на ОМИ със ST-T елевация обикновено са достатъчни клиничните данни и ЕКГ промени, евентуално и ехокардиография. При съмнение да не се отлага селективна коронарография в изчакване на получаването на позитивни маркери за миокардна некроза.

6.5. Инвазивна образна диагностика.

Селективна коронарна артериография (СКАГ) е настоящия златен стандарт, на която се базира оценката на виновната артерия и стратегията за реваascularизация, както и продължителната терапия и профилактика. Данните от СКАГ позволяват идентификация на пациенти с висок риск: стволова стеноза, многоклонова коронарна болест, дълги и тежко калцирани стенози с ангулация и екстремна извитост на съда, наличие на интралуменални дефекти, суспектни за тромботична формация. [74-77]

6.6. Диференциална диагноза

Прави се със заболявания, които позитивират маркерите за миокардна некроза и имат сходна клинична картина. Симптомът гръдна болка може да се дължи на сърдечни и извънсърдечни причини и болести. Перикардитът /представляващ около 4% от всички пациенти хоспитализирани с гръдна болка/, миокардитът и миоперикардитът спадат към възпалителните заболявания със сърдечни причини. Тези три заболявания могат да бъдат свързани с болка, повишаване нивата на сърдечните биомаркери, ЕКГ промени и ехокардиографски нарушения на сегментната кинетика на лява камера. Грипоподобно фебрилно състояние със симптоми от горни дихателни пътища (ГДП) често съпровожда или придружава тези състояния. Други сърдечни причини за гръдната болка могат да бъдат кардиомиопатии, клапни увреждания и Тако-цубо синдром.

Към извънсърдечните причини за гръдна болка могат да се отнесат следните категории: белодробни заболявания (БТЕ, белодробен инфаркт, пневмония, плеврит, пневмоторакс, белодробен карцином), хематологични заболявания (сърповидно клетъчна анемия), съдови заболявания (аортна дисекция, аортна аневризма, аортна коарктация, цереброваскуларни причини), гастроинтестинални заболявания (езофагеален спазъм, езофагит, пептична язва, панкреатит, холецистит), ортопедични заболявания (шийна дископатия, фрактура на ребра, мускулна травма или възпаление, костохондрит).

6.7. Остър миокарден инфаркт и метаболитен синдром

Нарушенията на гликемията се срещат при сърдечно-съдовите заболявания, като обхващат 49% от пациентите с ИБС, 55% - с мозъчно-съдови заболявания и 57% - с хронична артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК).^[78] Честотата на недиагностициран диабет и предиабет е значително висока при пациенти с остър коронарен синдром.^[79] Новооткритите нарушения в глюкозният метаболизъм при пациенти с остри коронарни синдроми е силен предиктор за бъдещи сърдечно-съдови инциденти особено при наличие на метаболитен синдром.^[80]

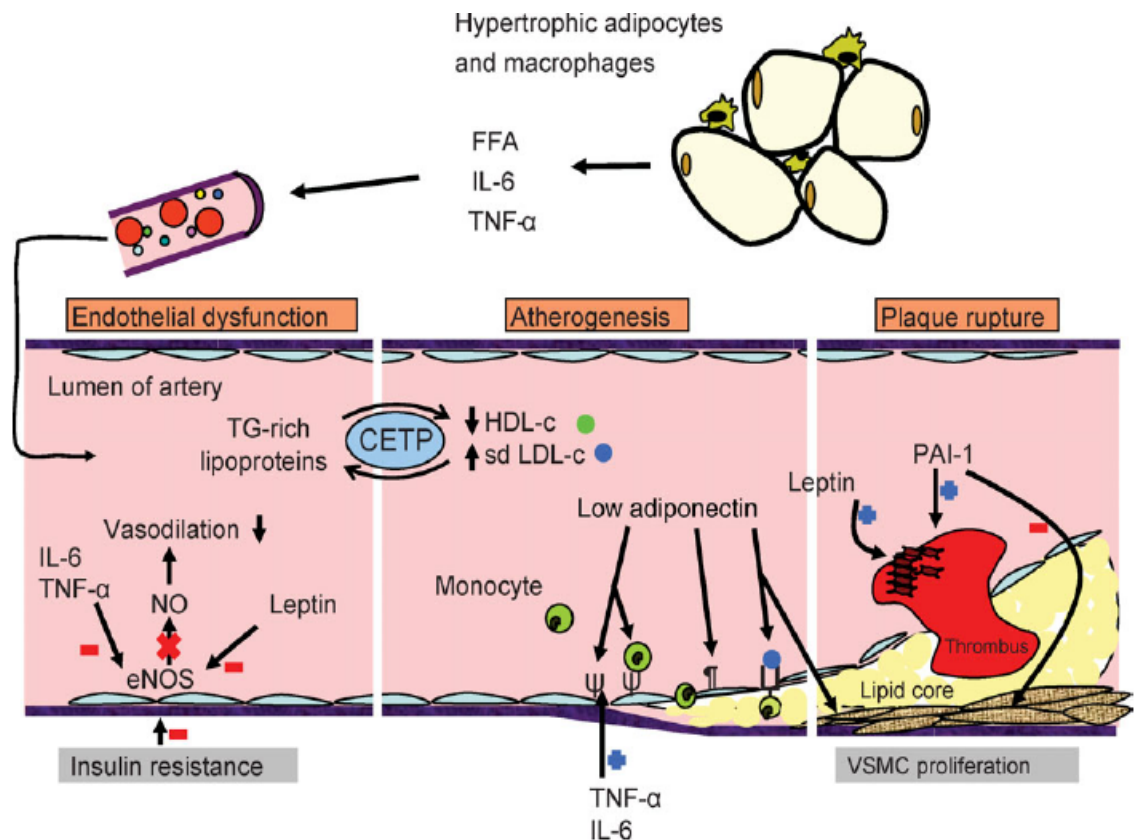
За първи път е описан през 1988 г. от G. Reaven като групиране на нарушения под името „синдром X”.^[81] Създадени са различни дефиниции за метаболитен синдром, но най-често използваните са тези на Международната диабетна федерация (IDF) и на Третия експертен документ за лечение на възрастни (NCEP ATP III). Метаболитният синдром се определя като съвкупност от множество метаболитни нарушения, които представляват взаимно свързани рискови фактори, предразполагащи към развитие на сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет тип 2.^[81] Основните критерии са увеличената коремна обиколка, като се приемат популационно и расово обусловени различия, увеличени триглицериди (>150 mg/dL) или провеждане на медикаментозна терапия, намален HDL холестерол (<40 mg/dL ♂, <50 mg/dL ♀) или провеждане на медикаментозна терапия, повишено артериално налягане (Систолно артериално налягане >130 mmHg и/или Диастолно артериално налягане >85 mmHg) или провеждане на медикаментозна терапия, повишена гликемия на гладно (>100 mg/dL) или провеждане на съответна медикаментозна терапия. Независимо дали са обединени като синдром, тези метаболитни нарушения нарастват по честота и изискват мултидисциплинарен подход.^[45]

Според Grundy et al, ^[81] метаболитният синдром повишава двукратно относителния риск от сърдечно-съдови инциденти и петкратно този от развитие на захарен диабет тип 2. В многопрофилното популационно проучване Kuopio Ischaemic Heart study вероятност за смърт от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) при мъже между 42-60 години е с 2,9 до 4,2 по-висока.^[45] Анализ показва, че при условно здрави мъже със стойности на LDL между 4,5-6 mmol/l

съществува 76% повишение на сърдечно-съдовия риск в сравнение с тези без МС, като високият CRP повишава допълнително риска.^[82]

Метаболитният синдром (МС) е съвкупност от множество взаимно свързани метаболитни нарушения, които увеличават риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания. Връзката на МС с острите коронарни синдроми (ОКС) е непосредствена в етиологично и патогенетично отношение. ОКС от своя страна често се съпътстват или провокират нарушения на гликемията дори при пациенти с нормални стойности на кръвната захар при приема.

Основна характеристика на МС е инсулиновата резистентност и свързаната с нея хипергликемия (Фиг.2.)^[83] Те водят до увеличени нива на фибриноген, намалена концентрация на плазмин, увеличен инхибитор на плазминогеновия активатор (РАI), предразполагащи към тромбообразуване. Инсулиновата резистентност е причина за високи нива на свободните мастни киселини, които са токсични за исхемичния миокард.^[83,84,85] В резултат на хипергликемия се наблюдава активиране на осмотична диуреза, загуба на течности, намален ударен обем на сърцето и по този начин се влошава коагулацията, тромбоцитната и ендотелна функция.^[86,87] От друга страна, повишените гликемични нива са свързани с висок hsCRP, израз на провъзпалително състояние на организма и увеличени свободни мастни киселини (FFA) – прогностичен фактор на коронарна болест (КБ). Мултивариантен регресионен анализ показва, че при пациенти < 45 години пушенето, фамилната анамнеза за преждевременна ИБС и метаболитният синдром са свързани с относителен риск за ОКС съответно – 4,46; 3,11; 1,97, като са взети предвид пола, възрастта и други интерфериращи фактори.^[88] Това показва необходимостта от ранни и интензивни превантивни мерки.



Фиг.2. Дисфункцията на мастната тъкан като причина за атеросклероза (Hajer G., T. Van Haefen and F. Visseren. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. European Heart Journal, 2008; 29: 2959–2971)

Легенда: **Hypertrophic adipocytes and macrophages** – хипертрофични адипоцити и макрофаги; **Atherogenesis** - атерогенеза; **Endothelial dysfunction** – ендотелна дисфункция; **Plaque rupture** – разкъсване на плаката; **Vasodilatation** - вазодилатация; **Leptin** - лептин; **Low adiponectin** – ниска концентрация на адипонектин; **Monocyte** - моноцит; **Lipid core** – липидно ядро; **Thrombus** - тромб; **TG rich lipoproteins** – богати на триглицериди липопротеини; **Insulin resistance** – инсулинова резистентност; **VSMC proliferation** – пролиферация на съдови гладкомускулни клетки; **FFA** – свободни мастни киселини; **IL-6** - интерлевкин-6; **TG** - триглицериди; **TNF- α** - тумор некротичен фактор алфа; **CETP** - холестеролов естерен трансферен протеин; **HDL-c** - високоплътностен холестерол; **LDL-c** – холестерол с ниска плътност; **PAI-1** - инхибитор на активатора на плазминогена; **ICAM-1** - вътреклетъчна адхезионна молекула -1; **AMPK** - цАМФ активирана протеин киназа; **NF- κ B** - нуклеарен фактор капа В; **VSMC** - съдови гладкомускулни клетки; **NO** – азотен окис; **eNOS** – ендотел-зависима азотен окис синтетаза

При пациенти с ОКС и метаболитен синдром е установен по-висок относителен и абсолютен риск за смърт, реинфаркт, сърдечен арест, повторна миокардна исхемия.^[89] Установен е увеличен риск за неблагоприятна краткосрочна прогноза при диабетици и при пациенти с ниски стойности на HDL. Той е по-слабо изразен при високи триглицериди и не е свързан с хипертонията и затлъстяването. Според MIRACLE терапията с 80 mg Аторвастатин намалява абсолютия риск за крайните усложнения средно с – 2,6% в сравнение с групата, лекувана с плацебо. При диабетици абсолютият

риск намалява с – 4,4%, а относителният с – 3,7%. От друга страна, МС увеличава десетгодишната смъртност след ОКС с – 1,62 за общата и – 2,40 за сърдечно-съдовата смъртност.^[90]

Няколко проучвания са свързани с изхода при пациенти с метаболитен синдром и остър коронарен синдром. Така например в ACSIS 2004, метаболитният синдром е значим независим прогностичен фактор за едногодишна смъртност, като се изключи влиянието на възрастта, пола, функционалния клас по Килип при хоспитализацията и други рискове, свързани със смъртността, които са били налице по време на хоспитализацията на пациентите с остър коронарен синдром без клинично диагностициран диабет. Nakatani et al,^[91] при двугодишно проследяване установява повишена честота на сърдечна смърт или нефатален миокарден инфаркт сред пациентите с метаболитен синдром (не изключва тези с диабет). В проучването Myocardial Ishaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowring (MIRACLE) при 156-седмично проследяване, пациентите с остър коронарен и метаболитен синдром (включително тези с диабет) имат по-висока обща смъртност, както и повече усложнения (повторен инфаркт, сърдечен арест, рецидивираща миокардна исхемия).^[90]

7. Лечение

Лечението при пациенти с ОМИ със ST-T елевация е необходимо да започне възможно най-бързо и по възможност в коронарно отделение снабдено с катетеризационна лаборатория. Лечението е комплексно – бързо възстановяване на епикардния и микроваскуларния кръвоток чрез фармакологични средства и катетър-базирана реваскуларизация, предотвратяване на рекурентни исхемични епизоди чрез оптимизирана антитромботична терапия и намаляване на негативните ефекти от миокардната некроза, както и превенция на бъдещи исхемични инциденти.

Основните стъпки в оценката, проследяването и терапевтичните стратегии при предполагаема диагноза STEMI са:

- Първоначална оценка;
- Потвърждаване на диагнозата;

- Избор на стратегия (спешна инвазивна, ранна инвазивна или консервативна);
- Способи на реваскуларизация;
- Оценка за дехоспитализация и амбулаторно проследяване на пациентите, вторична профилактика.

7.1. Цели и задачи на лечението

Основна цел на лечението е свързана с rekanализиране на запушения коронарен съд и стабилизиране на коронарните лезии, лечение на резидуалната исхемия и провеждане на продължителна вторична профилактика.

За изпълнение на тази цел се определят следните задачи:

- потискане на агрегацията на тромбоцитите, тромбообразуването и формирането на тромб;
- намаляване на кислородната консумация на миокарда;
- rekanализация на запушения съд;
- овладяване на възможните усложнения - сърдечна недостатъчност, ритъмни и проводни нарушения, повторна миокардна исхемия;

Методите за постигане на посочените цел и задачи са медикаментозно лечение, интервенционални методи и/или оперативна реваскуларизация на миокарда.

7.2. Антиисхемични медикаменти

7.2.1. Бета-блокери

Бета-блокерите инхибират ефекта на ендогенните катахоламини на ниво на бета-рецепторите. Понижението на позитивните хронотропни и инотропни ефекти на кетахоламините върху миокарда води до понижаване на кислородните нужди на миокарда при пациенти с коронарна болест на сърцето. Бета-блокерите са кардиопротективни медикаменти, тъй като те намаляват токсичните ефекти на кетахоламините върху миокарда. Освен това, те имат и антихипертензивно действие чрез намаляване на сърдечния дебит, антиисхемична дейност – намалява миокардните нужди от кислород чрез забавяне на сърдечната честота, намаляване на освобождаването на ренин и на

производството на ангиотензин II и алдостерон след блокиране на β_1 -адренорецепторите в юкстагломеруларните клетки на бъбрека. Бета-блокери могат да подобрят сърдечната функция чрез забавяне на сърдечната честота, удължаване времето за диастолно пълнене и на времето за коронарна диастолна перфузия, намаляване на миокардната кислородна консумация, активация на бета-адренорецепторите, намаляване на миокардния оксидативен стрес и антиаритмичен ефект.

Има убедителни доказателства от ранното приложение на бета-блокери при болни с остър коронарен синдром със ST-T елевация. Рандомизирани проучвания установяват намаление с 13% на смъртността на седмия ден при прилагането на бета-блокери в сравнение с контролна група без бета-блокери.^[92] Редица наблюдателни проучвания доказват, че лечението с бета-блокери подобряват и прогнозата на болните, подложени на първична ангиопластика. Препоръките предлагат лечението с бета-блокери да започне рано при болни с ОМИ и при липса на странични ефекти да бъде продължително.^[93]

Болни със синусова тахикардия (над 90 уд/мин) и / или АХ (САН > 150 и ДАН > 90 mmHg) са особено подходящи за ранно, венозно приложение на бета-блокери.^[94,95]

Контраиндикации за приложението на бета-блокер при ОКС са: сърдечна честота под 60 уд/мин, САН под 100 mmHg; тежка левокамерна СН; белези на периферна хипоперфузия; PQ интервал > 0.24 sec; втора и трета степен AV блок; тежка ХОББ в екзацербация; обострена бронхиална астма; тежки периферно-съдови заболявания.

7.2.2. Нитрати

Действат както върху системните артериални (включително коронарни артерии), така и върху венозните съдове и чрез венодилатация понижават преднатоварването на сърцето, намаляват интрамиокардното напрежение и по този начин намаляват нуждите от кислород на сърцето. Посредством независима от ендотела вазодилатация предизвикват разширение на коронарните съдове и увеличаване на коронарния кръвоток. Нитратите предизвикват вазодилатация независимо от състоянието на ендотела (интактен или увреден). След навлизане в гладкомускулните клетки на съдовата стена,

нитратите се конвертират в реактивен NO или S-нитрозотиоли с последващо тригериране на релаксацията на гладката мускулатура и намаляване агрегацията на тромбоцитите. [96,97]

7.2.3. Блокери на калциевите канали

Хетерогенна група медикаменти, които се разделят в 2 класа – дихидропиридинови /ДХП/ и недихидропиридинови /неДХП/ - бензотиазепини и фенилалкиламини. [98,99]

Представителите на групата на ДХП калциеви антагонисти притежават свойството съдова селективност – по-изразен инхибиторен ефект върху съдовите гладкомускулни клетки, отколкото върху миокарда, което е в основата на главното терапевтично действие – периферна вазодилатация. Ефектът на неДХП калциеви антагонисти е еквипотентен – въздействан както върху съдовите мускулни клетки, така и върху миокарда. Предизвиканата съдова вазодилатация е по-малка, а върху миокарда въздействат с негативен инотропен ефект, негативен хронотропен и дромотропен ефект върху синусовия възел и проводната тъкан на AV-възела. Основният ефект на ДХП калциеви антагонисти е намаляването на следнатоварването и стреса на левокамерния миокард, с което се намалява кислородните нужди на миокарда и се подобрява миокардната кислородна доставка поради коронарна дилатация. Механизмът на действие на неДХП калциеви антагонисти е по-различен – преди всичко понижават сърдечната честота и миокардния контрактилитет и значително по-малък ефект върху периферната вазодилатация. По този начин ефектите на неДХП калциеви антагонисти са сходни с бета-блокери.

Редица проведени клинични проучвания поставят калциевите антагонисти непосредствено след бета-блокери в избора на терапевтичен агент за подобряване на симптомите и редуция на миокардната исхемия. Съществуват две основни клинични индикации, където бета-блокери превъзхождат калциевите антагонисти като антиангинозно средство – 1/при пациенти след преживян миокарден инфаркт, където тяхната употреба води до редуция на смъртността с 22%, внезапна сърдечна смърт с 33%, невнезапна сърдечна смърт с 20% и нефатален миокарден инфаркт с 20% и 2/при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. [100,101]

Наличието на преживян миокарден инфаркт е категорична индикация за лечение с бета-блокери за подобряване на прогнозата в дългосрочен план. Спорен е въпросът при пациентите, които не толерират или приема на бета-блокери е противопоказан. Интересни данни се наблюдават от проучвания за неДХП калциеви антагонисти при пациенти след ОМИ, още повече, че антиишемичните ефекти на тази подгрупа медикаменти са сходни с бета-блокерите. В проучването DAVIT II и метаанализ на Perine и сътрудници при пациенти след ОМИ верапамил води до несигнификантна редукция на смъртността с около 10% и на комбинирания показател смърт/реинфаркт с 18%.^[102-105]

В проучване включващо 141 000 пациенти след преживян миокарден инфаркт, никой от изследваните калциеви антагонисти /нифедипин, дилтиазем, верапамил, амлодипин/ не променя смъртността в дългосрочен план.^[106] Подобни резултати дават основание в ръководните препоръки за лечение на пациенти с ОКС да се препоръчва терапия с верапамил и дилтиазем при пациенти, при които бета-блокерите са неефективни и/или контраиндицирани с цел облекчаване на исхемията, контрол на камерната честота при предсърдно мъждене/трептене при отсъствие на клиника на сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция или атриовентрикуларен блок.

7.3. Медикаменти, подобряващи прогнозата

Към тази група се включват и бета-блокерите, които бяха разгледани в предишната подточка.

7.3.1. ACE-инхибитори

Множество клинични проучвания и мета-анализи са доказали ползата от приложението на ACE инхибитори при пациенти с ОКС.^[107,108]

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) блокират продуцирането на ангиотензин-II и увеличават синтеза на азотен окис (NO), което предизвиква вазодилатация и понижаване на АН. Те профилактират камерното ремоделиране при ОМИ чрез понижаване стимулацията от невроендокринната система. Оптималният период за започване на лечение с ACE-инхибитори е през първите 48 часа с продължително, поддържащо лечение.

Според ръководството за поведение при ОКС - АСЕ инхибитори се препоръчват в рамките на първите 24 часа при всички пациенти с ФИ на ЛК \leq 40% и при болни със сърдечна недостатъчност, захарен диабет, хипертония или ХБН при липса на контраиндикации (I A). При всички останали пациенти АСЕ инхибиторите също показват клинична полза с клас на индикация I B.

7.3.2. Ангиотензин рецепторни блокери

Пациентите, при които се наблюдават странични ефекти или са контраиндицирани за прием на АСЕ-инхибитори, ангиотензин рецепторните блокери (АРБ) са подходяща алтернатива (I B), с по-малко странични ефекти в сравнение с АСЕ-инхибиторите.^[109]

Комбинацията на АСЕ инхибитор и АРБ не се препоръчва.

7.3.3. Статини

Статините контролират нивата на LDL - холестерола, а някои от тях имат и допълнителни ефекти, като намаляват активността на „тихото“ възпаление на вътрешната стена на артериите. Това възпаление е част от порочната верига, която заедно с другите фактори води до инфаркт.

Вече е установено, че наред с намаляване на атерогенните липиди и главно на LDL-холестерола, инхибиторите на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG CoA) редуктазата (статините) имат много плеiotропни (многопосочни) действия. Те са предпоставката тези медикаменти да са показани за терапията на все повече заболявания. Още през 2003 година бе установено, че лечението със статини прогресивно редуцира степента на сърдечносъдови инциденти при исхемична болест на сърцето, с нарастване на продължителността на лечението – от намаление с 11% при едногодишна терапия до 36% при лечение над пет години.^[110] Това очевидно не може да се отдаде на обратно развитие на атерогенезата, а на подобряване на сърдечната функция при вече налични коронарни увреждания.

Най-добре е терапията да започне рано (в рамките на един до четири дни) с прицелно ниво за LDL холестерола $< 1.8 \text{ mmol/l}$ (I B).^[111] Ранната терапия със статин има доказани предимства в дългосрочен план.^[112]

7.3.4. Алдостерон рецепторни антагонисти

Спиринолактонът има положителен ефект при лечението на пациенти с левокамерна систолна дисфункция и при пациенти след ОМИ с ФИ под 40% (NYHA III и IV ФК).^[113,114] При част от пациентите като страничен ефект при продължителното лечение със spironolacton наблюдавана гинекомастия. Eplerenon е нов представител на алдостерон рецепторните антагонисти с много по-малък афинитет към прогестероновите рецептори в сравнение с spironolacton и съответно с ниска честота на наблюдавания страничен ефект гинекомастия. Eplerenon е изследван в рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с ОКС с или без ST-елевация и левокамерна систолна дисфункция и симптоматична СН или ЗД.^[114] Приложението на eplerenon в комбинация с медикаментозна и инвазивна терапия е било свързано с подобрен клиничен изход. Тежката бъбречна недостатъчност и хиперкалиемията са контраиндикации за прием на алдостерон рецепторни антагонисти.

7.4. Антитромботични медикаменти

Антитромботичните медикаменти играят ключова роля в медикаментозното лечение на острия миокарден инфаркт, тъй като водещия патогенетичен механизъм при ОКС е образуването на тромб върху вулнерабилната атеросклеротична плака. Налице са много голям брой проучвания, изследващи ефекта на различни медикаменти, действащи на различни нива на коагулационната каскада, които в крайна сметка потискат образуването на активен тромбин или намаляват неговата активност.

Основните групи медикаменти са: индиректни тромбинови инхибитори (нефракциониран хепарин – НФХ и нискомолекулни хепарини – НМХ), индиректни инхибитори на фактор Ха (НМХ, fondaparinux), директни инхибитори на фактор Ха (apixaban, rivaroxaban), директни тромбинови инхибитори (bivalirudin, dabigatran), перорални антикоагуланти и антиагреганти: Aspirin (ASA), инхибитори на P2Y₁₂ рецептора (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) и инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa рецептора.

7.4.1. Нефракциониран хепарин /НФХ/.

Нефракциониращият хепарин представлява смес от глюкозаминогликани с различна дължина на молекулата и с различна молекулна маса – между 3000 и

30000 Da. Биологичната роля на НФХ е свързването му с антитромбин III, което усилва инхибиторния му ефект върху тромбина и върху фактор Ха.

Употребата на НФХ е ограничена от трудното дозиране и проследяване на антикоагулантния ефект, поради индивидуална вариабилност на дозовия отговор, както и от появата на хепарин-индуцирана тромбоцитопения (НІТ), която може да бъде животозастрашаващо състояние. Честотата на НІТ е по-малко от 0.2 % и възниква на базата на автоимунен механизъм.

Ефектът на НФХ се оценява чрез удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време (аРТТ), в терапевтични граници между 60 и 90 sec. аРТТ отчита ефектите на НФХ върху активността на факторите IIa, IXa и Ха. При по-удължено аРТТ – рискът от кървене се увеличава много, при липса на допълнителна полза. При аРТТ под 50 sec, антитромботичният ефект е ограничен и липсва положителен ефект върху честотата на исхемичните инциденти.

Поддържането на терапевтично аРТТ при пациенти с ОКС елевация е трудна задача. Съвременните препоръки обобщават натрупания опит до момента и са за дозиране в зависимост от теглото – приложение на начален болус 60-70 IU/kg (максимално 5000 IU), последвано от продължителна инфузия 12-15 IU/kg/h (с максимум около 1000 IU/h). (140, 141). Антикоагулантният ефект на НФХ изчезва няколко часа след края на интравенозната инфузия. Установено е наличие на значим rebound феномен през първите 24 часа след прекратяване на инфузията, с възможност за реактивиране на коагулационния процес и потенциално повишен тромботичен риск, който съобразно натрупаните данни, се компенсира от едновременното приложение на Aspirin.^[115]

7.4.2. Нискомолекулни хепарини

Нискомолекулните хепарини представляват деривати на хепарина, с молекулно тегло между 2000 и 10 000 Da, които имат доказани фармакологични предимства пред НФХ. Получават се при каталитично разграждане на нефракционирания хепарин, като смес от отделни фракции с различна молекулна маса. При тях в много по-малка степен има вариабилност по отношение на доза / терапевтичен отговор по отношение на анти Ха

активността. При НМХ не се изисква мониториране на aPTT. Фармакокинетичните им характеристики включват почти пълна резорбция при подкожно приложение, сравнително малко свързване с плазмени протеини, в много по-малка степен активиране на тромбоцитите, което прави доза / ефект характеристиките им много по-предсказуеми.^[116]

Резултати от последни проучвания показват, че като алтернатива на хепарин в лечението на остър миокарден инфаркт могат да се използват и нискомолекулните хепарини. Действието на тези хепарини се осъществява чрез антитромбин III – медирана инхибиция на фактор Ха (специфичен антифактор Ха-ефект), но е налице и до голяма степен вариабилно директно блокиране на тромбина. Тази вариабилност обяснява разликите в антитромботичните ефекти между различните типове нискомолекулни хепарини. Подобно на хепарина, те освобождават инхибитор на тъканния активатор, което води до увеличение на антитромбозния ефект. Нискомолекулните хепарини проявяват също така антифактор IIa активност, взаимодействие с LDL холестерол и със съдовия ендотел, инхибиция на активацията на тромбоцитите. Резистентни са на инактивиращото действие на активните тромбоцити. За разлика от стандартния хепарин, нискомолекулните хепарини имат почти пълна бионаличност след субкутанно приложение, показват ниска степен на свързване с протеините и имат предвидим антикоагулантен отговор за дадена доза без необходимостта от лабораторен контрол. Получават се сериозни доказателства, че рискът от миокарден инфаркт или смърт се редуцира с 63% на 6-ия ден при болни с нестабилна стенокардия, лекувани с нискомолекулен хепарин (проучване FRISK I - Fragmin). Прибавянето на ацетилсалицилова киселина води до значимо намаление на риска от внезапна сърдечна смърт.

Като цяло при представителите на групата анти Ха активността е значително по-изразена, в сравнение с анти Ха активността на нефракционирания хепарин. В сравнение с НФХ, активността им по отношение на анти IIa, е значително по-ниска. Едно несъмнено предимство е и значително по-ниската вероятност за поява на НГТ, установено от Warkentin et al.^[118]

Като заключение, клиничните проучвания доказват предимствата на НМХ пред НФХ, по отношение както на ефективност, така и на удобства за приложение. Остава обаче проблемът с повишения риск от кървене, особено

при пациенти, при които е избрана инвазивна стратегия за лечение. Collet JP и сътрудници ^[119] в проучване при 293 пациенти през 2001 година доказват, че при обичайните дози на приложение на епохарагин, интервенционално лечение (PCI) може да бъде осъществена достатъчно безопасно.

7.4.3. Инхибитори на фактор Ха

Към инхибитори на фактор Ха се отнася fondaparinux. Влияе селективно, антитромбин-медирано потискане на фактор Ха, дозозависимо потискане на образуването на тромбина, като липсва инхибиращ ефект върху самия тромбин. Има 100% бионаличност след подкожно аплициране и време на полуживот е 17 часа, поради което може да бъде прилаган в еднократен дневен прием. Елиминира се през бъбреците и е контраиндициран при креатининов клирънс под 30 ml/min. Молекулата не е чувствителна на отделяните от тромбоцитите протеини, неутрализиращи хепарина. При fondaparinux не се наблюдава тромбоцитопения, както е при хепарин-медиация процес. Подобни странични ефекти не са наблюдавани дори и при продължителната му употреба за профилактика и лечение на венозен тромбемболизъм. Поради това мониториране на тромбоцитите не е необходимо. Фиксираната доза от 2.5 mg не изисква проследяване на фактор Ха активност, aPTT, АСТ, протромбиново и тромбиново време.

7.4.4. Директни тромбинови инхибитори

Директните тромбинови инхибитори (ДТИ) са група медикаменти, които оказват въздействието си чрез директно свързване с молекулата на фактор IIa (тромбин). По този начин те потискат механизма на образуване на фибрин от фибриноген, медиран от тромбина. Няколко медикамента са на разположение към момента: hirudin, bivalirudin, agratroban. Hirudin и bivalirudin удължават aPTT и АСТ. Това са и тестове, чрез които се мониторира медикаментите.

Поради някои сериозни органичения от приложението на хепарин, много кардиологични центрове проучиха възможността за лечение на болни с хирудин (65-аминокиселинен полипептид). Той е изолиран от слюнчените жлези на пиявиците, синтезиран е чрез технология, използваща рекомбинантна ДНК. Хирудинът има изключителен ефект върху нивото на тромбина, блокира формирането на фактори V, VIII и XIII, и притежава някои предимства пред

хепарина: инхибира други протеази от коагулантната система, не се неутрализира от хепариназа, фибрин-мономер или от плазмени протеини, като например тромбоцитния фактор 4, директно формира комплекс 1:1 с тромбина, чрез карбоксилен остатък – с каталитичния център на тромбина, не реагира с ендотелните клетки. Хирудинът се прилага интравенозно, добре се адсорбира и при подкожно или интрамускулно приложение. Това води до бърза, свързана с дозата, репродуцируема пролонгация на аРТТ. Дозата на хирудина, използвана при болни с остър миокарден инфаркт за поддържане на аРТТ в граници 60-85 секунди е 0,1 мг/кг за час.

Друг директен тромбинов инхибитор е хирулог. Той е синтетичен 12-пептиден аминокиселинен продукт, съставен от същите аминокиселини, разположени в остатъците 53-64 на хирудина, с допълнително сулфиране на тирозина в позиция 63, за да се увеличи способността за свързване с тромбина. Хирулог се свързва към субстрат-разпознаващия център на тромбина, така полученият комплекс реагира с каталитичния център. Хирулог обаче е вероятно по-малко ефикасен от хирудина, тъй като тромбин може да разцепи аргилин-пролин и да го трансформира в по-слабия тромбинов инхибитор. За разлика от хирудин, хирулог има полуживот само 35-40 минути. ^[120]

При сравнение на bivalirudin с НФХ при PCI, първият показва значимо намаляване на големите сърдечно-съдови събития като смърт, МИ или необходимостта от повторна реваскуларизация, както и значимо по-ниска честота на големи кръвоизливи. ^[121,122] Същите резултати се наблюдават и при комбинираното приложение на bivalirudin с GP IIb/IIIa-инхибитори срещу НФХ с GP IIb/IIIa-инхибитори, когато тези групи медикаменти се прилагат за протекция на исхемични събития по време на перкутанна процедура, като голямо кървене се наблюдава в значимо по-ниска степен за групата на бивалирудин с GP IIb/IIIa-инхибитори. ^[123,124] Bivalirudin се препоръчва понастоящем като алтернативен антикоагулантен медикамент при спешна PCI. ^[125]

Hirudin, bivalirudin, agratroban са медикаменти на избор при лечение на НИТ, усложнена с тромбози. ^[126,127,128]

7.4.5. Антагонисти на витамин К (индиректни антикоагуланти)

Медикаментите от тази група упражняват ефекта си чрез включване в чернодробния метаболизъм на витамин К, в резултат на което се произвеждат частично карбоксилирани или декарбоксилирани протеини с понижена коагулантна активност. Ефектът им се наблюдава след 3-5-ти ден от започване на прилагането им, поради което не са подходящи за острата фаза на STEMI. Най-често те се прилагат при наличие на съпътстващи състояния, като предсърдно мъждене, изразена ЛК систолна дисфункция с увеличени ЛК обеми и/или вътрекамерна тромбоза, венозен тромбоемболизъм. Коагулационният им ефект се мониторира чрез изследване на международното нормализирано съотношение (INR), като обикновено препоръчваните нива са между 2.0 и 3.0.^[129]

7.5. Антиагреганти

7.5.1. *Медикаменти, повлияващи метаболизма на арахидоновата киселина – Aspirin /ацетилсалицилова киселина/.*

Механизъм на действие на Aspirin е инхибиране на циклооксигеназата (COX 1) в тромбоцитите, като по този начин се ограничава образуването на thromboxane A₂ с последващо инхибиране на тромбоцитната агрегация.

Рискът от остра тромботична оклузия се определя от тежестта на атеросклеротичните промени по съдовата стена, подлежащи рискови фактори и съпътстващи заболявания. Всеки от тези рискови фактори може да предизвика тромбоцитна хиперактивност и да доведе до повишено образуване на тромбоксан, а това от своя страна активация и агрегация на тромбоцитите.^[130] Аспиринът, като антитромбоцитен медикамент, инхибира COX 1-зависимото образуване на тромбоксан. Интересно е да се отбележи, че нивото на тромбоксан в циркулацията не е по-високо при пациенти със стабилна ангина в сравнение със здрави контроли, а само при пациенти с нестабилна ангина и миокарден инфаркт, тоест състояния с остри тромбемболични инциденти.^[131]

Препоръчителна доза за аспирин при коронарна превенция е 75-325 мг дневно, повечето препоръки предлагат доза от 100 мг дневно за дългосрочна превенция. Дълги години практиката не е разполагала с доза по-ниска от 100 мг. Сега в САЩ е пусната в производство на пазара форми от 81 мг, а в Европа – от

75 мг. В случай на остър коронарен инцидент при пациенти, които до момента не са приемали аспирин, натоварващата доза трябва да бъде 250-500 мг интравенозно или 300-500 мг през устата сдъвкан. Предпочитат се бързите обикновени лекарствени форми.

Въпреки тези общоприети препоръки, няколко проспективни проучвания показаха, че аспирин в по-високи дози може да бъде по-ефективен от аспирин в по-ниски дози при пациенти със съдови заболявания. ^[132] При остри коронарни инциденти /съпътстващи с повишено ниво на COX2/ високата доза аспирин – 500 мг, приложен на пациенти с предходна терапия с аспирин, може да увеличи размера на перипроцедурната мионекроза след перкутанна коронарна интервенция. ^[133] Обширен мета-анализ на база данни от повече от 20 000 пациенти с остър коронарен синдром /GUSTO II и PURSUIT/ показват понижена честота на миокардния инфаркт и повишена честота на инсулта в рамките на първите 6 месеца при пациенти изписани на по-високи дози аспирин /повече от 150 мг дневно/. Не е наблюдавано разлика в смъртността. ^[134] В анализ на всички публикувани рандомизирани проучвания с аспирин спрямо плацебо при остър миокарден инфаркт и нестабилна ангина се стига до заключение, че най-ефективната доза за вторична превенция все още не е установена. ^[135]

Първото рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, оценяващо протективния ефект на аспирин по отношение на честотата на настъпване на миокарден инфаркт и смъртност поради миокарден инфаркт при пациенти с нестабилна ангина е Veterans Administration Cooperative Study. ^[136] Терапията с аспирин 325 мг дневно, редуцира и двата параметра с 51% в рамките на 3-месечен период на проследяване. Подобни са резултатите и в други проучвания – около 50% редукция на риска за настъпване на нов остър коронарен инцидент при тази високорискова група пациенти. ^[137,138,139,140] Максималният терапевтичен ефект се постига рано в рамките на първия месец и до края на първата година не се наблюдава съществено подобрене. ^[139,140] На базата на тези данни аспирин се приема като стандартен медикамент в превенцията на острия коронарен синдром.

7.5.2. Блокери на аденозин дифосфат рецептора – тиенопиридинови

Тиенопиридиновите антитромбоцитни медикаменти селективно и необратимо се свързват с P2Y₁₂-пуринергичните рецептори по повърхността на тромбоцита за целия биологичен живот. Всички орално приемани тиенопиридинови са премедикаменти и е необходима биотрансформация да активен метаболит чрез цитохром P450 ензимната система на черния дроб.

Първият тиенопиридинов медикамент е **тиклопидин**. Поради редица нежелани странични ефекти, като развитие на неутропения, апластична анемия и тромботична тромбоцитопенична пурпура, беше изместен от по-висока генерация тиенопиридинови, които са с по-безопасен профил.

Един от този вид лекарства е **Clopidogrel /клопидогрел/**. Той е АДФ P2Y₁₂-рецепторен антагонист с необратим механизъм на действие. Около 85% от приетата доза се хидролизира от естерази до неактивен метаболит. Останалите 15% се окисляват до активен метаболит, преминавайки през две последователни CYP-зависими реакции в черния дроб. Активният метаболит се свързва с P2Y₁₂-рецептора на тромбоцита чрез дисулфиден мост с извънклетъчния цистеинов остатък Cys17 и Cys20 и необратимо инхибира АДФ-индуцираната агрегация на тромбоцитите. Само 2% се свързва с тромбоцитите и има много кратък полуживот. Затова и най-малките промени в неговия метаболизъм могат да повлияят инхибирането на тромбоцитите и от там процеса на тромбобразуване. ^[141]

Тромбоцитното инхибиране около 30% се наблюдава 2-4 час от приема на натоварващата доза, постепенна нараства до 40%-60% около 3-7 дни и остава постоянно с поддържаща доза от 75 мг до прекъсване на лечението. ^[141,142] След преустановяването на приема на клопидогрел инхибирането на тромбоцитите намалява и достига изходни нива преди лечение за 5-7 дни. Тромбоцитното инхибиране до около 600 мг натоварваща доза е дозозависимо, но не и дозо-пропорционално. ^[143] Удвояването на натоварващата доза от 300 мг на 600 мг води до по-бързо достигане на максималното ниво на тромбоцитно инхибиране след около 3 часа и допълнително потискане на тромбоцитното инхибиране само с около 15%. ^[144] Независимо от удвояването на натоварващата доза при част от пациентите се наблюдава остатъчна тромбоцитна агрегация. ^[145]

Активният метаболит на клопидогрела се свързва с плазмените протеини. Елемира се през урината /50%/ и фекалиите /50%/.

Метаболитно активният клопидогрел се характеризира с различни индивидуални вариации, свързани с CYP чернодробните ензимни системи, различия в абсорбцията и други фактори, като захарен диабет, наднормено тегло, нарушена бъбречна функция, напреднала възраст, остър коронарен синдром. [145] Лекарствените взаимодействия на клопидогрела с други класове медикаменти могат да имат значение за терапевтичния отговор. CYP3A представлява 40% до 80% от цитохромните системи, отговорни за лекарствен метаболизъм при човека. Клопидогрелът метаболизира предимно през CYP3A системата. Изказано е предположение, че лекарства, които са субстрати на CYP3A /например липофилните статини/, могат да инхибират механизма на клопидогрела до активен метаболит. [146] Рандомизирани клинични проучвания показват инхибитори на протонната помпа /PPI/, субстрати и инхибитори на CYP2C19, да намаляват антитромботичния ефект на клопидогрела. [147]

Най-често срещаната нежелана лекарствена реакция при лечение с клопидогрел е кървенето. То се изразява най-често с епистаксис и кожни кръвоизливи, много по-рядко с хематурия, гастроинтестинално кървене и очни кръвоизливи, изключително рядко интракраниални кръвоизливи – под 0,5%. Рядко се срещат гастроинтестинални нарушения – диария, абдоминален дискомфорт. Тромботична тромбоцитопенична пурпура настъпва рядко. При алергия към медикамента може да се извърши десенсибилизация. Много рядко може да се развие тежка тромбоцитопения, неутропения, апластична анемия.

Prasugrel /Празугрел/ е трета генерация тиенопирин с необратим механизъм на действие. Превръщането на празугрела в активен метаболит се осъществява в черния дроб чрез едноетапно метаболизиране през системата цитохром P450 / CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6/. Това води до по-висока концентрация на активния метаболит. [148] Установява се в плазмата на 15 минута от приема на медикамента. На 15-30 минута се наблюдава тромбоцитното инхибиране след прилагане на натоварващата доза от 60 мг, като максималното тромбоцитно инхибиране около 70% се достига за 2-4 часа. За сравнение с клопидогрела максималният ефект се отчита на 6-8 час след натоварваща доза от 600 мг. [149,150] Инхибирането на тромбоцитите е

дозозависимо и почти максимално ниво на потискане се наблюдава при приложение на дози по-високи от 20 мг. [151,152] Пациентите, при които се наблюдава ниско метаболизиране на клопидогрела, отговарят с адекватно инхибиране на тромбоцитната активност с празугрела. [153] Действието на празугрела не се влияе от индекса на телесна маса, пол, диабет, тютюнопушене и/или бъбречно засягане. Не са описани генетични полиморфизми или лекарствени взаимодействия с СYP-инхибитори. [154,155]

Prasugrel е сравнен директно с clopidogrel в проучването TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction). [156] То обхваща 13 608 пациенти с МИ с или без елевация на ST-T сегмента, проследени 15 месеца. В групата пациенти, рандомизирани на prasugrel, се наблюдава значителна редукция в честотата на първичната крайна цел – смъртност, МИ или инсулт, в сравнение с пациентите, които приемат clopidogrel. Наблюдаваната клинична полза е за сметка на увеличена честота на кървене при пациентите на prasugrel. За отбелязване е и факта, че приемът на prasugrel е свързан с 50% намаление на риска от стент-тромбоза. При подгрупов анализ на пациенти с НАП / NSTEMI се наблюдава същия положителен ефект по отношение редукция честотата на първичната крайна цел. Препоръчваната дозировка на prasugrel е: натоварваща доза от 60 mg и поддържаща доза от 10 mg. При пациенти с преживян мозъчен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), възраст над 75 г и с ниско телесно тегло (< 60 kg) не се препоръчва прием на prasugrel. Затова в повечето случаи наличието на преживян инсулт или ТИА, както и активното патологично кървене се считат като контраиндикация за приложение на prasugrel.

Данните за клиничната полза от prasugrel са на базата единствено на проучването TRITON-TIMI 38, където медикаментът е прилаган единствено при пациенти, за които е взето решение за провеждане на PCI. Затова и не се препоръчва рутинното приложение на prasugrel при пациентите с NSTEMI, например още в спешния център, нито при тези пациенти, при които няма да се проведе PCI.

Ticagrelor /Тикагрелор/ е първия обратим перорален инхибитор на P2Y12-рецептора от нов антитромбоцитен клас медикаменти – циклопентил-

триазоло-пиримидини /СРТР/. Тикагрелорът се свързва директно към P2Y12-рецептора без чернодробна биотрансформация и приблизителен полуживот от около 12 часа. На втория час от приема на медикамента се постига почти пълна инхибиция на тромбоцитната агрегация с незначителни индивидуални вариации. ^[157,158] В сравнение с клопидогрела, тикагрелор води до по-високо инхибиране на тромбоцитната агрегация, по-бързо действие и по-бързо прекъсване на ефекта. ^[159] При сравнение с празугрела, тикагрелора води до подобно потискане на тромбоцитната агрегация, бързо начало на действие, но и по-бързо възстановяване на тромбоцитната функция. Тикагрелорът е доказал своите клинични ползи в проучването PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) ^[160], което обхваща 18 624 пациенти с ОМИ, проследени 12 месеца. Тук отново се наблюдава намаление на честотата на първичната крайна цел (смъртност и МИ) в групата пациенти, рандомизирани на ticagrelor, за сметка отново на увеличена честота на кървенето, но не и на свързаното с АКБ кървене. Редукцията на риска от инстент-тромбоза в PLATO е 25-33%. Поданализ на проучването PLATO ^[161] показва, че предимствата от приложението на ticagrelor (спрямо clopidogrel) са изявени не само при пациентите, при които се предвижда интервенционално лечение, но и при тези, при които е избрана консервативна стратегия.

Резултатите от проучванията PLATO и TRITON-TIMI 38 наложиха промяна в антиагрегантната терапия при пациенти с ОМИ със ST-T елевация. Ticagrelor се препоръчва при всички пациенти с умерено повишен или висок риск, независимо от първоначалната стратегия, включително и при тези, които предварително са приемали clopidogrel (в последния случай clopidogrel се преустановява). Prasugrel се прилага при болните, които не са приемали инхибитори на P2Y12 рецептора, тогава, когато предстои PCI и при липса на противопоказания. Clopidogrel се прилага само тогава, когато не могат да бъдат приложени ticagrelor или prasugrel.

Нежелани лекарствени реакции на тикагрелора са свързани с повишената честота на малките и несвързаните с АКБ кръвоизливи, диспнея, повишена честота на камерните паузи и асимптомно повишаване на пикочната киселина. ^[160, 162, 163] Предизвиканата от тикагрелор диспнея настъпва най-често през първата седмица от лечението и може да бъде преходна или да продължава

до прекъсване на лечението, но много рядко е тежка, че да налага спиране на лечението.^[160] Диспнеята не води до нарушаване на сърдечната или белодробна функция. Предизвиканите от лечение с тикагрелор камерни паузи са съставени предимно от асимптоматични нощни синоатриални паузи. Трябва да се съобрази лечението с този антиагрегант при пациенти с напреднала болест на синусовия възел или с AV блок II или III степен, освен ако нямат имплантиран постоянен електрокардиостимулатор. Механизмът, при който се развива камерните паузи и диспнеята все още не е известен. В проучването PLATO се наблюдава леко повишаване на серумния креатинин при пациентите на терапия с тикагрелор, сравнени с тези с клопидогрел, но разликата в нивото на серумния креатинин между двете групи изчезва 1 месец след спиране на лечението.^[160] Честотата на гастроинтестиналните смущения и обриви е сходна с тази на клопидогрела.^[136]

Cangrelor /Кангрелор/ е нов обратим P2Y12-инхибитор, аналог на АТФ, с интравенозно приложение. Характеризира се с много бързо тромбоцитно инхибиране в рамките на първите 15-20 минути от приложението му, в сравнение с 1-2 часа пиков интервал на действие на празугрела и тикагрелора. Плазменият полуживот е в рамките на 5-9 минути и поради обратимостта на действие тромбоцитната функция се възвръща към изходни нива на активност в рамките на 1 час след прекъсване на интравенозната инфузия. Предвид бързото му действие, кангрелорът е показан за приложение в катетеризационните лаборатории, непосредствено преди PCI процедури и се прекъсва веднага след приключването им. Кангрелор е подходящ медикамент в периоперативния период при пациенти подлежащи на оперативна реваскуларизация на миокарда.^[164]

Elinogrel /Елиногрел/ е обратим P2Y12-инхибитор с нова структура /сулфанилурей/, приложим в орална и интравенозна форма.^[165,166] Основният метаболитен път е деметилиране. Има полуживот 12 часа и се елиминира през бъбреците и черния дроб. Максимален антитромбоцитен ефект достига на 4-6 час, последван от намаление до изходни нива но 24 час.

7.5.3. Антагонисти на GPIIb/IIIa рецептори

Антагонисти на GPIIb/IIIa рецептори включват: моноклонални антитела срещу рецептора; естествени пептиди изолирани от змийска отрова; синтетични пептиди; пептидомиметици, които се конкурират с фибриногена, фактора на von Willebrand и/или други лиганди за заемане на тромбоцитния рецептор.^[167] Те представляват рецептори за фибриноген, като свързването на молекулата му с рецепторите на различни тромбоцити води до тромбоцитна агрегация – важен етап в тромбобразуването. Разрешените за клинична употреба GP IIb/IIIa инхибитори са abciximab, eptifibatide и tirofiban. Трите представителя се различават съществено по фармакокинетичните и фармакодинамичните си характеристики.^[168]

Abciximab /абциксимаб/ води до дозозависимо инхибиране на индуцираното от тъканния фактор образуване на тромбин.^[169] Фармакокинетичните данни показват, че след прилагане на болус доза плазмената концентрация бързо намалява в резултат на бързото свързване с тромбоцитните рецептори, като около 65% от инжектираните антитела се прикрепват за тромбоцитите в циркулацията и слезката. Доказано е, че болус доза от 0,25 mg/kg води до около 80% блокиране на тромбоцитните рецептори и до намаляване на тромбоцитната агрегация до 20% от изходните нива.^[170] Пиковият ефект върху тромбоцитното инхибиране, тромбоцитната агрегация и времето на кървене се наблюдава на 2 час след болус приложението на 0,25 mg/kg. След това настъпва постепенна възстановяване на тромбоцитната функция, като времето за кървене се връща в изходни стойности на 12 час. До 24 час тромбоцитната агрегация се връща до 50%, а на 48 час – при почти всички пациенти. Инхибирането на тромбоцитната агрегация може да бъде поддържано 12 часа чрез приложение на 0,125 g/kg/min. Като страничен ефект, освен значимото кървене, се наблюдава и тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се мониторира след 2 до 4 часа от започване на лечението с abciximab, което позволява бързото откриване на болни с развиваща се тромбоцитопения. Тромбоцитопенията се лекува чрез спиране на медикамента или при нужда се трансфузира тромбоцитен концентрат, като възстановяването на тромбоцитния брой настъпва за няколко дни.^[171]

Tirofiban /тирофибан/ е непептидно производно на тирозин, което селективно инхибира GP IIb/IIIa-рецепторите на тромбоцитите. Екскретира се чрез бъбреците и жлъчните пътища. Приложен в дози 0,15 µg/kg/min за 4 часа води до 2,5 пъти удължаване на кървенето и 97% инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация. На 5-тата минута след болус инфузията настъпва инхибиране на тромбоцитната агрегация. Плазменият полуживот е 1,6 часа. След спиране на тирофибана времето на кървене се връща в норма на 4 час, а инхибирането на тромбоцитната агрегация намалява до 20%. В приложение с аспирин времето на кървене нараства 4 до 5 пъти, въпреки че плазмените нива на тирофибана не са променени. Пиковата плазмена концентрация спада до 3ng/mL за около 6 часа след прекъсване на терапията.^[172] При малък брой пациенти на лечение с тирофибан е наблюдаване обратима тромбоцитопения.^[173]

Eptifibatid /Епифибатид/ е синтетичен цикличен хептапептид, който се намира в дизинтегрин /barbourin/, получен от змийска отрова /Sistrurus miliarius barbouri/. Този медикамент води до по-малко удължаване на времето на кървене в сравнение с другите GP IIb/IIIa-рецепторни инхибитори. Пиковата плазмена концентрация е на 5 минута след приложение на 135 µg/kg iv болус, полуживот на разпределение 5±2,5 минути, полуживот на елиминиране 1,1±0,17 часа.^[174] Начин на елиминиране – през бъбреците. Лечението удължава активираното време на съсирване /ACT/, което предполага инхибиращ ефект върху образуването на тромбин. Времето на кървене се връща в норма след около 15 минути до 1 час след спиране на интравенозната инфузия с епифибатид. Инхибирането на тромбоцитната агрегация при лечение с 180 µg/kg болус се поддържа постоянно чрез инфузия от 1 µg/kg. Възстановяването на функцията на тромбоцитите се наблюдава 2 часа след преустановяване на лечението и възвръщане на повече от половината от изходната тромбоцитна агрегация на 4 час. Налице са умерено увеличение на усложненията от кървене и леко увеличение на тежките тромбоцитопении, предвид имунологичния механизъм при някои от случаите.^[175]

8. Ранна срещу късна перкутанна коронарна интервенция.

Първичната ПКИ е предпочитана стратегия за лечение при пациенти постъпващи в първите 12 часа от болковата симптоматика, ако може да се извърши бързо и прецизно от опитен интервенционален екип. Доказано е по-ниска смъртност в PCI-центрове с голям обем на коронарни интервенции. [176] Първичната ПКИ е значително по-добра от фибринолизата по отношение от намаляване на смъртността, реинфаркта и/или мозъчния инсулт. [177] Доказана е ползата и ефекта на реваскуларизацията на инфаркт-зависимата артерия в рамките на първите 12 часа от началото на стенокардната симптоматика. Интерес представляват значителна група от пациенти постъпващи след 12 час от болковата симптоматика и диагностицирани със закъснение. Съществува общо съгласие, че основната PCI стратегия трябва да се следва и при пациенти със симптоми с продължителност > 12 часа при наличие на: (1) ЕКГ доказателства за исхемия; (2) продължаващи или повтарящи се болки и динамични промени в ЕКГ; и (3) продължаваща или повтаряща се болка, симптоми и признаци на сърдечна недостатъчност, шок или животозастрашаващи аритмии. Няма обаче консенсус по отношение на това дали ПКИ е от полза при пациенти с > 12 часа от началото на симптомите при липса на клинични и/или електрокардиографски доказателства за текуща исхемия. При асимптоматични пациенти без персистиращи симптоми 12-48 часа след началото на симптомите, едно малко (n = 347) рандомизирано проучване показва подобро спасяване на миокарда и 4-годишно преживяване при пациенти, лекувани с първична ПКИ в сравнение с консервативната терапия самостоятелно. [178,179] При стабилни пациенти с персистираща оклузия на инфаркт-свързаната артерия в периода 3-28 дни след МИ, проучването с 2166 пациента Occluded Artery Trial (OAT) не показва клинична полза от рутинната коронарна интервенция сравнено с консервативно медикаментозно лечение. [180,181] Мета-анализ на редица проучвания при късната реканализиране на оклудирания коронарна артерия не показват полза от реперфузията. [182] Следователно рутинната PCI на запушена ИРА при асимптоматични пациенти > 48 часа след началото на симптомите не е показана. При тези пациенти трябва да се обсъди реваскуларизация при наличие на симптоми или обективни доказателства за жизнеспособност/исхемия на територията на запушената коронарна артерия. [183]

Пациентите, които поради специфични причини (например дълги закъснения) не получават реперфузионна терапия в препоръчаното време (първите 12 часа), трябва незабавно да бъдат оценявани клинично, за да се изключи наличието на клинична, хемодинамична или електрическа нестабилност. Първична PCI стратегия е показана при наличие на признаци или симптоми, предполагащи текуща миокардна исхемия, сърдечна недостатъчност, хемодинамична нестабилност или животозастрашаващи аритмии ^[184] и трябва да се има предвид при стабилни асимптоматични пациенти между 12-48 часа след появата на симптомите. ^[177,185]

Освен това трябва да се съобрази факта, че времето за възникване на първите симптоми може да не съвпада с времето на оклузията на коронарната артерия. В редица случаи не може да се определи с точност началото на ОКС, защото се основава на субективни оплаквания на пациентите и може ОКС да се предшества от ритъмно-проводни нарушения и/или нестабилна ангина. При ранна реперфузия и реканализация на коронарната артерия се съхранява по-голямо количество витален миокард, но при по-късно хоспитализираните пациенти се наблюдава голямо количество миокард, който е подложен на риск. Остатъчният кръвен поток в инфаркт-свързаната артерия може да се повиши до 50%.^[186,187] Остатъчният антеграден кръвоток осигурява ниско ниво на перфузия за зашеметения и хиберниран миокард и удължава времето за спасяване и съхраняване на миокарда до няколко дни по-късно.^[188,189] Sim et al. оценяват ефикасността на първичната PCI при 2 344 пациенти със STEMI представяйки се 12 до 72 часа след появата на симптомите и откриват, че PCI е свързано със значително подобрение в 12-месечното клинично проследяване.^[190]

Ползата от късната реваскуларизация донякъде остава мистериозна. Dr. Brener отбелязва 3 теории, които могат да помогнат за спасяването на миокарда, а именно: 1) пери-инфарктната зона, която е подложена на исхемия и отварянето на оклудирания артерия подобрява левокамерното моделиране, 2) потенциално фаталните аритмии могат да бъдат предотвратени и 3) наличие на колатерално кръвообръщение при бъдещи оклузии на други артерии.

Abbate et al.^[191] в техния метаанализ на 10 контролирани и рандомизирани проучвания на пациенти със закъснение при PCI в продължение на 12 часа от началото на симптомите, заключават, че има предимство по

отношение на преживяемостта и левокамерното ремоделиране след инфаркт на миокарда при пациенти, които са подложени на PCI спрямо медикаментозно лекуваните. Една от най-значимите данни е ползата от инвазивно лечение в проучвания с над 4-годишно проследяване, което предполага по-добро влияние на PCI върху периинфарктната миокардна увреда, предотвратяващо апоптозата на хибернирания миокард. [192]

Целта на реваскуларизацията при пациенти с ОКС е бързо и точно да се оцени състоянието на коронарните артерии и да се приложи оптималното лечение облекчаващо ангинозната симптоматика, намаляване на миокардната исхемия и некроза и предотвратяване на ранните и късни усложнения, довеждащи до висок клас сърдечна недостатъчност и смъртност. Нашето проучване е базирано въз основа на пациентите подложени на късна реваскуларизация на инфаркт-свързаната артерия, които са пропуснали оптималното време за реваскуларизация според действащите световни препоръки. Това изследване е първото за България, което се занимава с проблема за късната първична перкутанна интервенция при пациенти с остър миокарден инфаркт и едноклонова коронарна болест. Множество проучвания показват, че времето е един от основните фактори за съхраняване на регионалната кинетика на лява камера, левокамерното ремоделиране, левокамерната помпена функция и преживяемостта на пациентите. Зависимостта в случая е правопрпорционална. В основата на нашето проучване искаме да докажем, че стратегията за късна PPCI предотвратява левокамерното ремоделиране, съхранява левокамерната помпена функция, намалява честотата на MACE, сърдечно-съдовата смъртност и повторните рехоспитализации по отношение на сърдечна недостатъчност. Редица изследвания са показали зависимостта на смъртността от времето за забавяне на лечението и хоризонталното отношение между времето до реперфузия и смъртност.

“The open-artery hypothesis” доказва, че късната реканализация на напълно запушената IRA има благоприятен ефект върху ремоделирането на лява камера, спасяването на миокарда и дългосрочните резултати за пациентите. [176,177] Последните клинични проучвания показват, че миокарда може да бъде спасен след 12 час, дори когато IRA е напълно запушена. [193]

Доказано е, че късната реперфузия може да спре исхемичната апоптозна каскада и нейните последствия ^[194] и да предотврати намаляването на капилярната плътност. ^[195]

Нашите резултати имат за цел да покажат дали късната PPCI предотвратява неблагоприятното ремоделиране на лява камера и влошаването на контрактилната функция и дали подобрява клиничния изход и резултат при късно представилите се пациенти за реваскуларизация.

III. Цел и задачи

Цел: Оценка на успеха на първична ангиопластика в зависимост от времето от началото на симптомите до прилагане на интервенционално лечение при пациенти с ОМИ със ST-T елевация и едноклонова коронарна болест по отношение на възстановяване на кръвотока в инфаркт-зависимата артерия, ЛК-сistolна функция, ранни и късни MACE.

Задачи:

1. Определяне на изходните характеристики в двете групи пациенти /ранна и късна реваскуларизация/, оценка на риска от исхемични усложнения и кървене;
2. Ранно и дългосрочно проследяване на двете популации пациенти по отношение ефективността на намаление на неблагоприятни сърдечно-съдови събития и времето до настъпване на MACE;
3. Да се анализира непосредственият процедурен резултат на първична ангиопластика в двете проучвани групи пациенти според времето от началото на симптоматиката до провеждането на интервенционалното лечение /PPCI/;
4. Да се направи сравнителна оценка на острите усложнение в хода на PPCI при двете групи пациенти;
5. Да се направи сравнителен анализ на клиничните и ангиографски показатели при пациентите с ранна и късна PPCI - рецидив на

- стенокардия /АП/,реинфаркт, смъртност, повторна реваascularизация и сърдечна недостатъчност;
6. Да се проследи ефектът на реваascularизация върху глобалната и сегментна функция на лява камера при двете групи проучвани пациенти;
 7. Да се формулира профил и модел на високорисковия контингент пациенти.

IV. Материал и методи

1. Материал на проучването

В настоящото проучването са включени и проследени 178 пациенти за периода от м.І.2014 година до м.ХІІ.2016 година на средна възраст $59,79 \pm 13,29$ години в диапазона 32-95 години. Включването на пациентите е проспективно и периода на проследяване е 18 ± 6 месеца. Популацията, обект на проучване, са пациенти от УМБАЛ „Света Екатерина“ – гр.София. Доброволното участие на всички изследвани лица е удостоверено с писмено информирано съгласие.

Критерии за включване:

* наличието на гръдна болка с продължителност повече от 20 минути, придружена или не от вегетативна симптоматика;

* повишаване на сърдечните биомаркери /за предпочитане тропонин – Тп/ с най-малко една стойност над 99-ия перцентил за нормалната референтна популация с най-малко един от следните белези на исхемия:

– симптоми на исхемия – прекордиалната болка с продължителност над 20 минути, която е по-скоро дифузна, отколкото локализирана;

– ЕКГ критерии за исхемия при липса на ляв бедрен блок и левокамерна хипертрофия. Най-ранните ЕКГ прояви на миокардна исхемия са типичните Т-вълни и промените в ST-сегмента. ST-елевацията се дефинира като елевация от точка J в две последователни отвеждания, най-малко 0.2mV при мъже и 0.15 mV при жени за V2-V3 отвеждания и най-малко 0.1 mV за останалите отвеждания. ST-депресията трябва да бъде най-малко 0.05 mV в две последователни отвеждания. Инверсията на Т-вълната е сигнификантна, когато е най-малко 0.1 mV в две последователни отвеждания с проминирание на R-зъбеца или R/S съотношение >1 ;

* поява на патологични Q-зъбци в ЕКГ;

* новопоявил се ляв бедрен блок;

* образен метод, обективизиращ загуба на миокард или нови сегментни нарушения в кинетиката на миокарда; изследването на биомаркерите е предпочатан метод за диагностицирането на МИ, но ехокардиографията или миокардната перфузионна скintiграфия имат висока негативна предиктивна стойност за изключване на остър МИ;

* внезапна, неочаквана сърдечна смърт, често придружена от симптоми на новопоявила се сърдечна исхемия, ЕКГ данни за исхемия или ангиографски (аутопсионни) данни за пресен коронарен тромб.

Критерии за изключване:

1. други форми на ИБС, различни от остър миокарден инфаркт със ST-T елевация /STEMI/ – стабилна и нестабилна стенокардия, тиха исхемия, исхемична кардиомиопатия, вариантна ангина на Prinzmetal, остър инфаркт на миокарда без елевация на ST-T сегмента;
2. Остър миокарден инфаркт със ST-T елевация при двуклонова или триклонова коронарна болест;
3. Нежелание или невъзможност за подписване на информирано съгласие за СКАГ и PPCI, както и нежелание за дългосрочно проследяване.

2. Кардиологично изследване.

2.1. Анамнеза и статус.

Анамнезата на пациента включва наличието на гръдна болка, характер на болката (типична или атипична), давност, локализация, придружаваща симптоматика, провокиращи моменти, продължителност. Ирадиацията на болката може да бъде към гърба, рамото, шията, лява ръка, двете ръце или корема, като по-вероятно разпространение на болката е към рамото и лявата ръка. При ОМИ без налична гръдна болка внезапно появила се диспнея се среща при 4-14% от пациентите.

Анамнестично се взема информация за преживян преди МИ, провеждани допълнителни функционални тестови и предишни коронарни ангиопластики,

наличие на мозъчно-съдова болест, периферна артериална болест и предшестващи прояви на сърдечна недостатъчност. Отражават се придружаващите заболявания, както и приема на медикаменти до настоящата хоспитализация.

Уточняват се рисковите фактори: 1. Артериална хипертония, новооткрита (АН $\geq 140/90$ mmHg) или предшестващ прием на антихипертензивни медикаменти; 2. Дислипидемия, новооткрита (общ холестерол ≥ 4.5 mmol/l, LDL ≥ 2.5 mmol/l, триглицериди ≥ 1.7 mmol/l, HDL ≤ 1.2 mmol/l при жените и ≤ 1 mmol/l при мъжете) или прием на статини; 3. Захарен диабет, новооткрит или предшестващ прием на антигликемични средства /перорални медикаменти или инсулини/; 4. Хиперурикемия /подагра/ - повишени стойности на серумната пикочна киселина; 5. Тютюнопушене – количество цигари дневно; продължителност; преустановяване на тютюнопушенето; 5. Наднормено тегло – определя се ИТМ /индекс телесна маса, body mass index/; при ИТМ ≥ 25 пациентът е с наднормено тегло; при ИТМ ≥ 30 пациентът е със затлъстяване; 6. Фамилна обремененост за ранна ИБС – наличие на роднини по първа линия с доказана ИБС преди навършване на 55 г. при мъжете и 65 г. при жените.

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

2.2. Лабораторни изследвания

При хоспитализиране в клиниката изходно се изследват пълна кръвна картина, ензими за миокардна некроза (СРК-креатининфосфокиназа, МВ-фракция на креатининфосфокиназа и високочувствителен тропонин Т – hsTN-T), липиден профил (общ холестерол, HDL и LDL-холестерол, триглицериди), чернодробни ензими (трансаминази – ASAT, ALAT), кръвна глюкоза, остатъчни азотни тела (урея и креатинин), пикочна киселина, електролити, коагулационен статус. В динамика се проследяват ензими за миокардна некроза, тропонин, кръвно-захарен профил при пациенти със захарен диабет, електролити, както и азотни тела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Повишение на ензимите за миокардна некроза се приема при следните стойности: СРК ≥ 171 U/l – за мъже и СРК ≥ 145 – за жени, МВ-фракция ≥ 24 U/l – за мъже и жени, високоспецифичен тропонин Т ≥ 0.03 ng/ml за двата пола.

Наличие на хронично бъбречно заболяване /ХБЗ/ се приема при нарушение на бъбречната структура и функция, установени за над 3-месечен период. Белези за бъбречно увреждане са албинурия >30 mg/24h, промени в уринния седимент, електролитни или други нарушения, свързани с тубулни заболявания, наличие на хистологични изменения, структурни промени, отчетени с образни методи, анамнеза за бъбречна трансплантация, намаляване на гломерулна филтрация, определена според стойността на клирънса на креатинина ≤ 60 ml/min/1.73 m². Изчислението на креатининовия клирънс е проведено с помощта на MDRD формулата (Modification in Diet in Renal Disease), която освен серумните стойности на креатинина, отчита възрастта, пола и расата. Изчислението може лесно да бъде проведено online на адрес <http://mdrd.com/>.

Горната граница на стойностите на креатинина е над 96 $\mu\text{mol/l}$ за жени и над 127 $\mu\text{mol/l}$ за мъже.

Лабораторните изследвания са извършени в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Екатерина“ – гр.София.

2.3. Електрокардиограма (ЕКГ)

В интервал до 10 минути при постъпване в клиниката се извършва електрокардиограма с разчитане от специалист кардиолог. При проследяването многократно се записват ЕКГ на пациентите на електрокардиографски апарат – FUKUDA DENSHI FX-8322. Използва се стандартна ЕКГ в 12 отвеждания със скорост на хартията 25 mm/s и усилване 10 mm/mV. При необходимост допълнително са записвани десни гръдни и латерални отвеждания.

2.4. Ехокардиография (ЕхоКГ)

Преди началото на интервенционалната процедура на пациентите се осъществява ехокардиографско изследване с помощта на апарати SIEMENS

ACUSON X700, ACUSON SEQUOIA 512. Контролна ЕхоКГ се извършва задължително при всички пациенти в деня на дехоспитализация, както и ежедневно през болничния престой за проследяване на основните показатели – ФИ, сегментна кинетика, наличие на механични усложнения, оценка на перикарден и плеврални изливи. Изследването се извършва в ляво странично положение и/или хоризонтално положение, когато пациента е легнал по гръб. Използват се следните ехокардиографски позиции: парастернална позиция - дълга и къса ос, апикална позиция - четирикухинен, двукухинен и петкухинен срез, субксийфоидална позиция и супрааортна позиция за оценка на асцендентна, десцендентна аорта и аортна дъга. Прилагат се двуразмерно изобразяване (2D), M mode, цветен Доплер (Color Doppler), пулсов Доплер (Pulse Wave Doppler), непрекъснат Доплер (Continuous Wave Doppler), тъканен Доплер (Tissue Doppler). Фракцията на изтласкване (ФИ) се измерва по метода на Симпсон. Сегментната кинетика се оценява на всеки един от описаните срезове. Използват се стандартни означения за сегментни нарушения в кинетиката – нормокинезия, хиперкинетизъм, хипокинезия, акинезия и дискинезия при 16-сегментен модел. Индиректно се измерва налягането в десните кухини. В настоящото проучване се проследяват следните ехокардиографски показатели – теледиастолен обем /ТДО/, телесистолен обем /ТСО/ и фракция на изтласкване на лява камера.

2.5. Рентгенография на сърце и бял дроб

Стандартно изследване, което се провежда в рамките на първите 12 часа от хоспитализацията на пациентите. Дава информация за размерите на сърдечната сянка, дилатация на сърдечните кухини и съдове, сърдечно-торакален индекс, наличието на възпалитени и застойни участъци от белодробния паренхим, наличието на плеврални изливи и перикарден излив, калцификати по перикарда и др. Конкретни данни от рентгенографското изследване не са включени в проучването.

2.6. Други неинвазивни образни изследвания

Мултислайс компютърна томография, ядрено магнитен резонанс и други образни диагностични методики не са прилагани в това проучване.

3. Медикаментозна терапия

Медикаментозната терапия е съобразена с основните препоръки за поведение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST-T елевация, които включват:

1. Кислородолечение - подаване на определено количество кислород (l/min), в зависимост от предружаваща белодробна патология, чрез назален катетър или кислородна маска при кислородна сатурация под 90%.
2. Антиагреганти – при хоспитализацията Aspirin 150-300 mg ако до този момент пациента не е приемал, след което ентérosолвентен Aspirin 75-100 mg. Ticagrelor – натоварваща доза от 180 mg и продължаване на терапията 2 пъти дневно по 90 mg. Медикамент на избор е Prasugrel – с натоварваща доза 60mg дневно при вече ясна коронарна патология и последваща интервенция с поддържаща доза от 10 mg дневно. При противопоказания за прием на горните два медикамента се препоръчва Clopidogrel в натоварваща доза 600 mg и поддържаща доза 75 mg. В голям процент от пациентите по време на перкутанната интервенция и след това са прилагани инхибитори на GP IIb/IIIa рецепторите;
3. Антикоагуланти – при всички пациенти се използва нефракциониран хепарин в болус доза от 60 до 100 UI на телесно тегло с последваща интравенозна инфузия за 24 часа според стойностите на ApTT; в някои случаи е използван и ниско-молекулярен хепарин – Clehane;
4. Антиангинозна терапия – бета-блокери в по-голям процент от пациентите, които нямат противопоказания за приемане на медикаментите от тази група, нитрати – прилагат се при постъпване в интензивното отделение в интравенозна перфузия и при наличие на рецидив на гръдна болка след коронарната интервенция;
5. Антилипемични медикаменти – основният използван медикаментозен клас са статините в максимални дози; фибрати са прилагани в по-малко случаи;
6. Други медикаменти с доказани ползи – ACE инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери при противопоказание или странични ефекти от ACE-инхибиторите;

7. Опиоидни медикаменти – морфин или фентанил – аналгетичен и седативен ефект.

4. Инвазивно изследване и перкутанна коронарна интервенция /PCI/.

4.1. Преддилатационна подготовка

Прилагане на нитропрепарат (Perlinganit или Nitronal) предпроцедурно и/или по време на коронарната интервенция при голям процент от пациентите. При неовладяна стенокардна симптоматика се прилага morphin 2-4 мг. i.v., при липса на медикамента - болуси fentanyl в доза 0.05 мг i.v.

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

4.2. Селективна коронарна ангиография /СКАГ/

В УМБАЛ „Света Екатерина” коронарната ангиография и перкутанна интервенция са осъществени с ангиографи модели PHILIPS ALLURA FD10, GE HEALTHARE INNOVA 2100-IQ.

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

Диаметърът на коронарния съд и степента на стенозата се оценява , както с помощта на „око“ /окомер/ така и чрез функциите за количествена оценка на коронарните съдове, които са интегрирани в софтуера, стандартен за работната станция на PHILIPS ALLURA FD10 и GE HEALTHARE INNOVA 2100-IQ. Проведен е т.нар QCA - Quantitative Coronary Analysis – количествен анализ на коронарните съдове. Чрез него, след калибриране спрямо размера на използвания катетър, е възможно точно определяне на размери – дължина, диаметър на съда и т.н. Размерите на съда, както и размерите на необходимите балони и стентове, са определени и чрез визуална оценка на дължината на стенозата и калибъра на засегнатия съд. За визуализиране на коронарните

съдове е използван рентгенопозитивен контраст - ultravist 370, omnipaque 300, omnipaque 370, visipaque 320.

4.3. Техники на коронарна ангиопластика

В началото на диагностичната процедура пациентите получават 60 UI/kg НФХ венозно, като след вземане на решение за интервенция допълнително се добавя НФХ, до обща доза 100 UI/kg. При включване на GP IIb/IIIa инхибитор по време на интервенцията, дозата на приложения НФХ е 75 UI/kg.

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

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

2. След определяне на таргетния съд и инфаркт-зависимата лезия се поставя водещ катетър, който осигурява максимална опора за пласиране на използваните дилатационни балони и стентове. Обичайно използваните водещи катетри са: Judkins Left (JL), EBU (Extra Back Up), Amplatz Left (AL) за лява коронарна артерия (LAD и LCX) или Amplatz Right (AR), Amplatz Left (AL) и Judkins Right (JR) - съответно за дясна коронарна артерия. От голямо значение за успеха на коронарната интервенция е избора на водещ катетър. При липсата на достатъчна опора, особено при дистални, калцирани и силно тортуозни съдове и лезии, води до по-продължителна и по-рискована интервенция.

3. На референтен монитор се избира една диагностична проекция, която дава оптимална информация за лезията и ще бъде основно използвана по време на интервенцията.

4. С коронарен дилатационен водач се преминава в дистални сегменти на коронарния съд. В повечето случаи са използвани следните коронарни водачи: Hi-Torque Balance Middleweight (BMW) 0.014" на Abbot Vascular, както и ASAHI

FIELDER FC, ASAHI LIGHT, ASAHI SION, ASAHI FIELDER XT-R, HI-TORQUE PILOT 50, HI-TORQUE PILOT 150, HI-TORQUE WHISPER LS, HI-TORQUE WHISPER MS. Изборът на дилатационен водач е от съществено значение за успеваемостта и крайния резултат на процедурата. При избор на неподходящ дилатационен водач може да се предизвика перфорация на съда или да не осигури достатъчна опора за преминаване на коронарните балони или стентове.

5. След преминаване през острата тромботична оклузия на коронарния съд и при частична реканализация при възможност е необходимо директно имплантиране на интракоронарен стент. При невъзможност за директно стентиране най-често се използват интракоронарни балони за предилатация и подготовка за последващо имплантиране на коронарен стент.

Използвани са главно следните балон катетри за коронарна ангиопластика: балон Ryuji Rx balloon catheter на Terumo Europe, балон Sprinter Legend RX на Medtronic, балон Quantum Maverick на Boston Scientific, както и балон от неразтеглив материал NC Sprinter RX на Medtronic. Използваните балони са с диаметър между 1.25 mm и 4 mm и дължина най-често 10-20 mm. Те се пласират и позиционират на мястото на лезията, с помощта на заснемане след селективно инжектиране на контрастната материя. След като бъдат раздути при определено налягане, те разширяват засегнатия коронарен участък и го подготвят за поставяне на коронарния стент.

6. При определяне на диаметъра на съда и дължината на засегнатия участък, се избира подходящия вид стент, с необходимата дължина и диаметър като основното правило е да се имплантират стентовете „от здрав до здрав участък, който не е засегнат от атеросклероза“. Стентовете, които са използвани са:

- Bare Metal Stent /гол стент/ - коронарни стентове от неръждаема стомана или от хром-кобалтова сплав: AZULE[®], CC FLEX[®], CINATRA[®], COROFLEX[®], GAZELLE[®], KANAME[®], LIBERTE[®], TSUNAMI[®].

- Drug eluting stent – DES /медикамент-излъчващ стент/ - BIOMATRIX[®], XIENCE[®], BIOMIME[®], AMAZONIA PAX[®], ULTIMASTER[®], COMBO[®], COROFLEX ISAR[®], NOBORI[®], XLIMUS[®]

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

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

9. При имплантиране на медикамент-излъчващи стентове е осъществена и постдилатация с балон за високо налягане /NC balloon/ с диаметър с 0,5 mm повече от имплантирания стент при номинално налягане на раздуване. За оптимизиране на резултат на стентирания участък в някои случаи се осъществява и POT-техника - Proximal Optimisation Technique – техника на проксимална оптимизация, когато има несъответствие в диаметрите на проксималния и дисталния полюс на стента.

При преключване на процедурата се извършват няколко контролни ангиографии в различни проекции за оценка на крайния резултат. Важно е да се изключи наличие на остатъчна дисекция или тромб в коронарния съд, която може да доведе до нов коронарен инцидент. След това пациентът се превежда в интензивното отделение за по-нататъшно активно наблюдение и лечение.

4.4. Специални техники

Осъществяване на аспирация на тромб в засегнатия съд със специален тромбаспирационен катетър Thrombuster II на фирма Kaneka Medical, с диаметър на катетъра 5 Fr или 6 Fr. Чрез създаване на вакуум се аспирира и

евакуира внимателно интракоронарния тромб и се подготвя съда за последващо стентиране.

В голям процент от пациентите, особено със захарен диабет и с голям коронарен съд, при които се установява наличие на интракоронарен тромб по време на процедурата се използва интравенозна инфузия с GP IIb/IIIa инхибитор - Eptifibatide (Integrilin) 180 mcg/kg в болус доза, последвано от продължителна инфузия 2 mcg/kg/min за 18-24 часа след перкутанната интервенция.

При засягане на голям страничен клон с тромбоза или налична високостепенна стеноза от мястото на излизане от главния клон е необходимо да се използват по специални техники, при които се позиционират в двата клона дилатационни коронарни водачи. Това позволява осъществяване на балонна дилатация и/или стентиране във всеки един от тях. Използвани са техники за стентиране само с един стент в главния съд – т. нар. „single stent techniques” , както и техники за стентиране и на двата съда с два стента – „double stent techniques”. В двата случая, за оптимизиране на крайния резултат, са използвани т.нар “kissing balloon” техники – с едновременно раздуване на балони в главния и страничен клон, за оптимално разпъване на поставените преди това стентове и за максималното отваряне на отворите на стента към страничния клон. В края на процедурата е необходимо да се извърши и проксимална оптимизация на стента в главния съд, т.нар. POT-техника.

5. Групи от изследвани лица

5.1. Основни групи

В настоящото проучване пациентите са разпределени в две основни групи според времето на реваскуларизация на инфаркт-зависимата коронарна артерия, а именно – ранна група / пациенти с едноклонова КБ и ОМИ със ST-T елевация реваскуларизирани до 12 час от болковата симптоматика/ и късна група / пациенти с едноклонова КБ и ОМИ със ST-T елевация реваскуларизирани след 12 час до 72 час от болковата симптоматика/. Първата група е представена от 112 пациента /мъже-75 пациента, жени-37 пациента/ , а втората група – 66 пациента /мъже-53, жени-13 пациента/.

5.2. Основни показатели

Количествените показатели, по които оценяваме изследваните групи са възраст, индекс на телесна маса, серумни нива на СРК, СРК-МВ фракция, високочувствителен тропонин I, креатинин и креатининов клирънс, пикочна киселина, кръвна захар, ехокардиографски показатели /включващи телесистолен и теледиастолен обем, фракция на изтласкване на лява камера/ и период на проследяване.

Използвани са следните качествени показатели: пол, наличие на АХ, захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене, фамилна обремененост, преживян предишен МИ, проведена предишна PCI или CABG /аорто-коронарен байпас хирургия/, анамнеза за сърдечна недостатъчност, известна МСБ, наличие на хронично бъбречно заболяване, прием по време на хоспитализацията на бета-блокери, ACE инхибитор, ангиотензин-рецепторен блокери, калциев антагонисти, аспирин, клопидогрел, статини, фибрати, приложение на нитрат, нискомолекулярен хепарин, GPIIb/IIIa рецепторен антагонисти, разпределение според изходната електрокардиографска находка, таргетен коронарен съд и проведена интервенция, процентно съотношение на пациентите, при които са наблюдавани рецидив на стенокардия, МИ, повторна хоспитализация, СКАГ, коронарна интервенция, прояви на СН, мозъчен инсулт, смъртност, както и процентно съотношение на болните, при които е наблюдавано някое (едно или повече) от изброените неблагоприятни сърдечно-съдови събития.

6. Проследяване

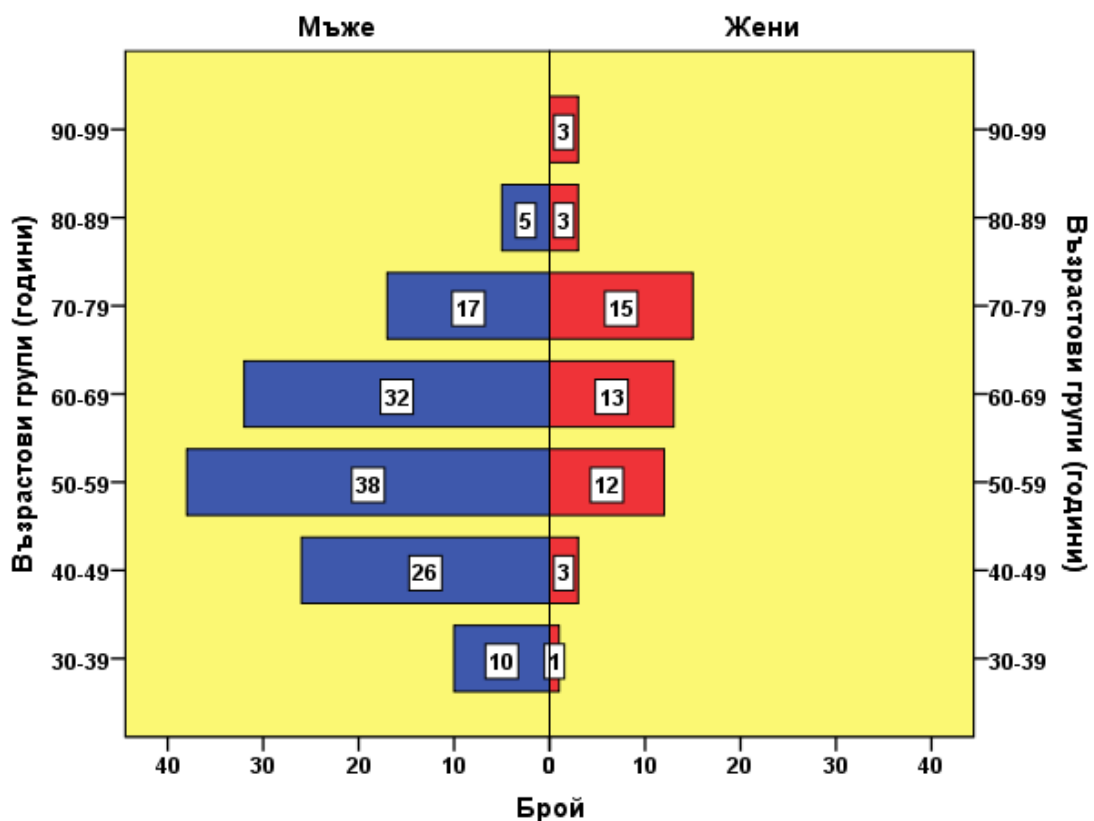
Средното време на проследяване е 18 ± 6 месеца в интервала от 0 до 24 месеца. Отчетени са данните относно рецидив на стенокардна симптоматика, повторна хоспитализация, повторна СКАГ и интервенция, развитие на МИ, прояви на сърдечна недостатъчност, обща смъртност и съвкупност от честота на срещане на споменатите неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE – major adverse cardiac events).

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

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

7. Изследван контингент

В проучването са участвали 178 пациенти със средна възраст $59,79 \pm 13,29$ години в диапазона 32-95 години. От тях 128 (71,9%) са мъже и 50 (28,1%) жени. Възрастовата група с най-голяма численост (38 пациента) при мъжете е 50-59 години, следвана от 60-69 години с 32 пациента, а с най-малка (5 пациента) – 80-89 години. Във възрастова група 90-99 години мъже няма. При жените с най-голяма численост (15 пациента) е възрастова група 70-79 години, следвана от 60-69 години с 13 пациента, а с най-малка (1 пациент) 30-39 години (фиг. 3).



Фигура 3: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

8. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 23.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
4. **Алтернативен анализ** – за сравняване на относителни дялове.
5. **Точен тест на Фишер и тест χ^2** - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка на разпределението за нормалност.
7. **Непараметричен тест на Крускал-Уолис** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
8. **T-критерий на Стюдънт** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
10. **Дисперсионен анализ за повтарящи се измервания (repeated measures ANOVA)** – за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на няколко зависими извадки.
11. **Непараметричен тест на Фридман** – за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки.
12. **Непараметричен тест на Уилкоксон** – за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки.
13. **ROC curve** – за определяне на прагови стойности при количествени променливи.
14. **Метод на Каплан-Майер** - за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function). Методът е подходящ за сравнително малки по обем проучвания. Проследява група от n субекти с различно време на включване в проучването и фиксира времето до настъпване на събитието. [199]
15. **Тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware** - за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на разглежданото събитие.
16. **Кокс регресия** - за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпването на разглежданото събитие.

V. Резултати

За целите на настоящето проучване изследваната извадка е разделена на две групи:

- Група 1 – пациенти с ОМИ със ST-T елевация и едноклонова КБ реваascularизирани до 12-ти час (контролна група).
- Група 2 – пациенти ОМИ със ST-T елевация и едноклонова КБ реваascularизирани след 12-ти до 72-ри час (експериментална група).

Двете групи са статистически изравнени по известните замъгляващи фактори пол и възраст (табл. 4):

Таблица 4: Сравнителен анализ на изследваните групи по показателите пол и възраст

| Показател | Реваascularизирани до 12-ти час (n=112) | | Реваascularизирани след 12-ти час (n=66) | | P |
|----------------|---|-------|--|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Пол | | | | | 0,060 |
| Мъже | 75 | 67,0 | 53 | 80,3 | |
| Жени | 37 | 33,0 | 13 | 19,7 | |
| Възраст | \bar{X} | SD | \bar{X} | SD | |
| (години) | 60,85 | 13,34 | 58,00 | 13,11 | 0,168 |

От табл. 5 става ясно, че:

- Двете групи се различават статистически единствено по рисковия фактор дислипидемия;

- Визираният показател е със сигнификантно по-висок относителен дял в групата на реваascularизирани след 12-ти час.

Таблица 5: Сравнителен анализ на двете групи по изследваните рискови фактори

| Показател | Реваascularизирани до 12-ти час | | Реваascularизирани след 12-ти час | | P |
|---------------|---------------------------------|------|-----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| АХ | | | | | 0,111 |
| Не | 19 | 17,0 | 5 | 7,6 | |
| Да | 93 | 83,0 | 61 | 92,4 | |
| Диабет | | | | | 0,126 |
| Не | 84 | 75,0 | 42 | 63,6 | |
| Да | 28 | 25,0 | 24 | 36,4 | |

| | | | | | |
|---------------------|----|------|----|------|--------------|
| Тютюнопушене | | | | | 0,129 |
| Не | 38 | 33,9 | 15 | 22,7 | |
| Да | 74 | 66,1 | 51 | 77,3 | |
| Дислипидемия | | | | | 0,017 |
| Не | 97 | 86,6 | 47 | 71,2 | |
| Да | 15 | 13,4 | 19 | 28,8 | |
| Затлъстяване | | | | | 0,119 |
| Не | 76 | 74,5 | 40 | 62,5 | |
| Да | 26 | 25,5 | 24 | 37,5 | |

По отношение на сравнителния анализ на рисковите фактори двете групи се различават статистически единствено по показател дислипидемия, като той е с по-висок относителен дял в групата реваскуларизирани пациенти след 12-тия час.

1. Обща преживяемост на изследвания контингент

Средното време на проследяване е 18 ± 6 месеца в интервала от 0 до 24 месеца.

Таблица 6 представлява таблица на преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

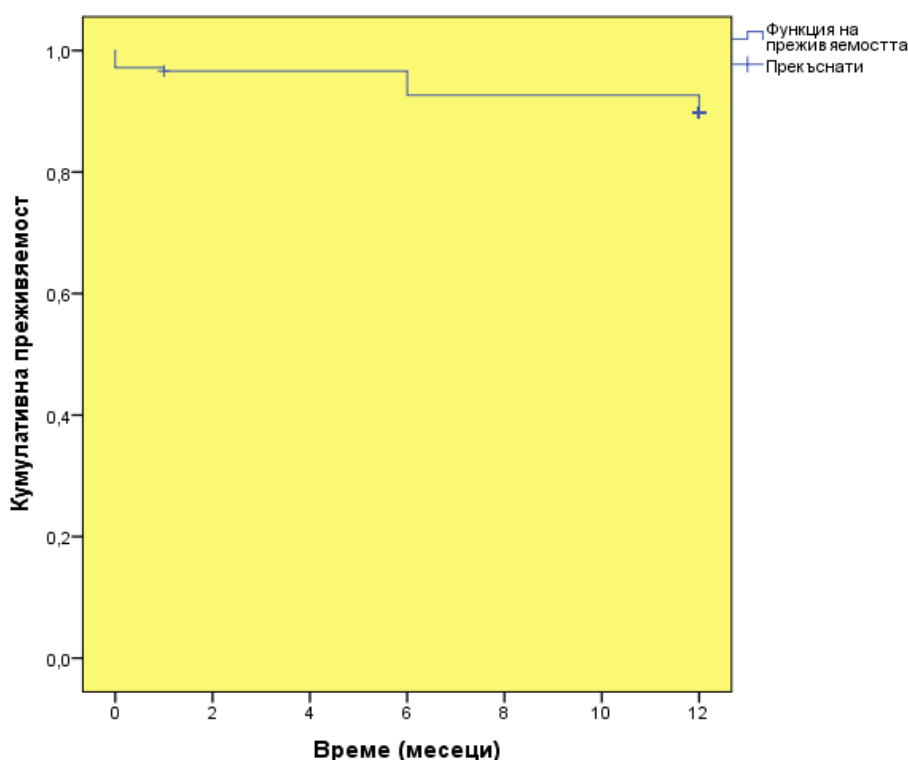
- *От 178 проследени за обща преживяемост пациенти 18 (10,2%) са екзитурали от изследваното заболяване;*
- *Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 0-6 месеца – 13 случая или 72,2% от общия брой на екзитуралите за времето на проследяването 18 пациенти;*
- *Второ място по смъртност заема времето между 6-ия и 12-ия месец, когато са се случили 5 (28,2%) от екзитусите;*
- *Минималната регистрирана обща преживяемост е била 0 месеца (починали в болницата), а максималната - 12 месеца (1 година);*
- *Едномесечната преживяемост е 96,6%, 6-месечната - 92,6%, а едногодишната – 89,8%.*

Таблица 6: Таблица на общата преживяемост по Каплан-Майер

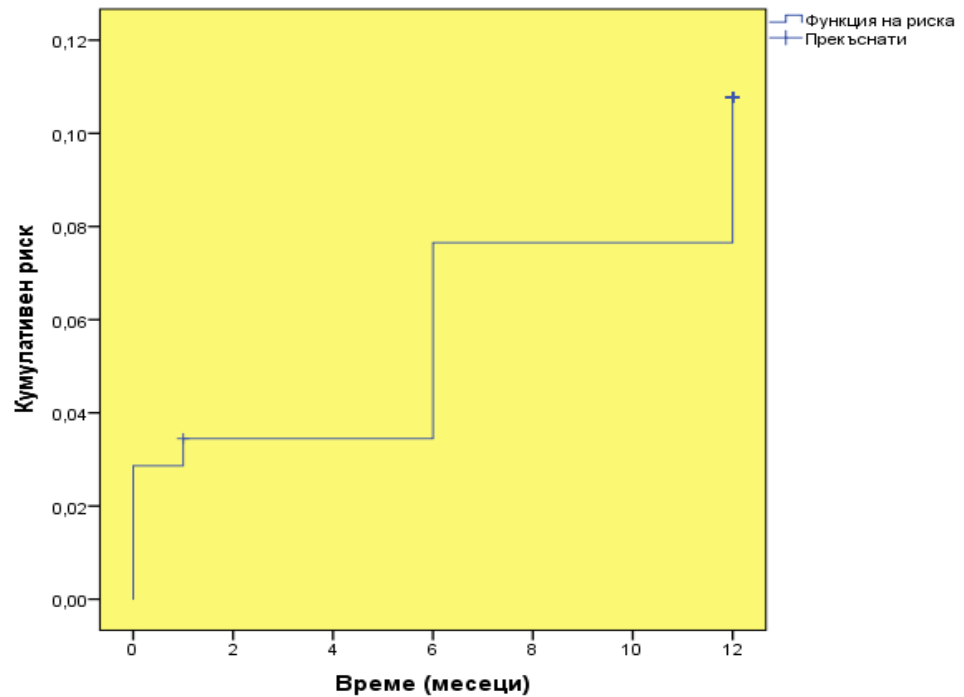
| Време (мес.) | Кумулативна вероятност | Брой екзитирали | Кумулативен брой екзитирали | Брой прекъснали | Брой оставаци |
|--------------|------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|---------------|
| 0 | 0,972 | 5 | 5 | 0 | 172 |
| 1 | 0,966 | 1 | 6 | 1 | 170 |
| 6 | 0,926 | 7 | 13 | 0 | 163 |
| 12 | 0,898 | 5 | 18 | 158 | 0 |

На фиг. 4 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти които са отпаднали по различни причини – починали от друго заболяване, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че по-стръмния участък на графиката е през първите 6 месеца от проследяването. След това спадът на кумулативната преживяемост става малко по-плавен, като на 12-ия месец достига ниво около 0,9.

Кривата на кумулативния риск (фиг. 5) върви най-стръмно през първите 6 месеца, а на 12-ия достига ниво около 0,11.



Фигура 4: Функция на общата преживяемост



Фигура 5: Функция на риска за екзитиране

2. Вътреболничен престой и фактори влияещи върху общата преживяемост

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите реваскуларизация до 12-ти и след 12-ти час, ритъм при постъпване, сърдечната честота над 100 уд./мин и повишено глюкозно ниво.

2.1. Време на реваскуларизация

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показва с около 0,4 месеца по-ниска преживяемост на реваскуларизираните до 12-ти час спрямо реваскуларизираните по-късно, но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата няма сигнификантен характер (табл. 7). Това ни дава основание да обединим двете групи при изследване влиянието върху преживяемостта на интересуващите ни показатели.

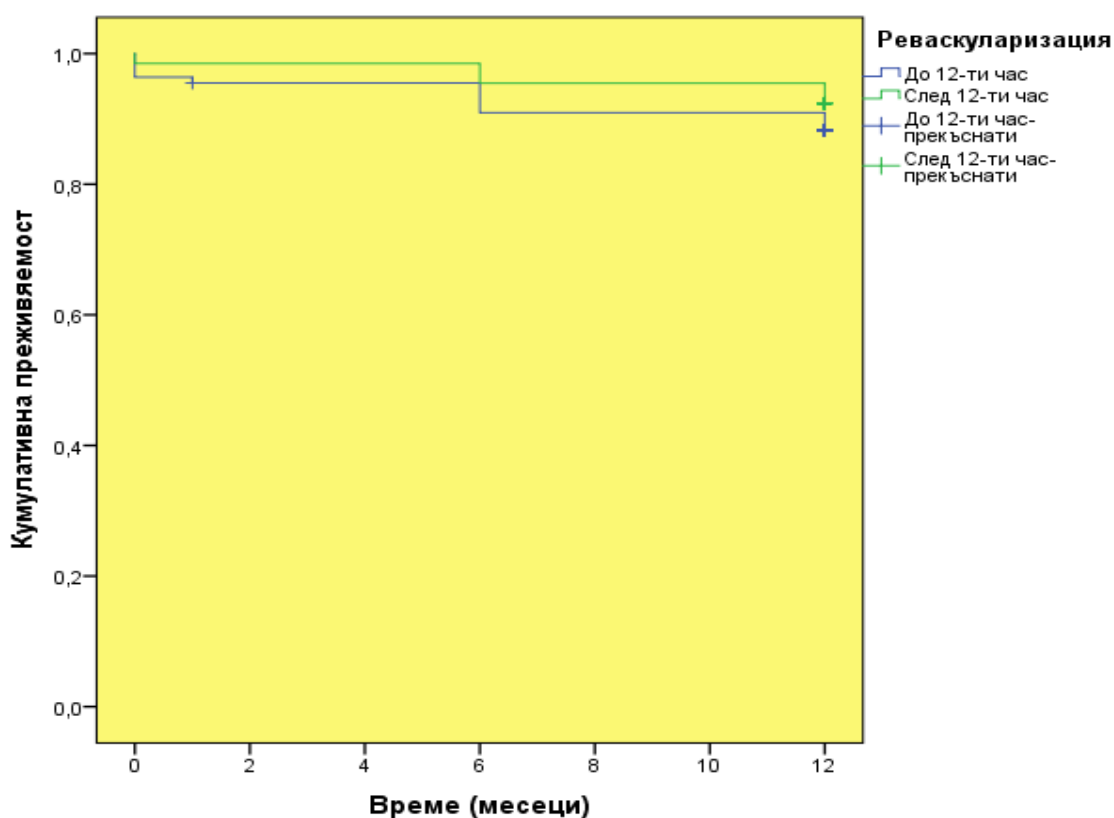
Таблица 7: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя време на реваскуларизация

| Време на реваскуларизация | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|---------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| До 12-ти час | 111 | 13 | 11,20 ^a | 0,27 |
| След 12-ти час | 66 | 5 | 11,64 ^a | 0,24 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0,05$).

По отношение на общата преживяемост според времето на реперфузия на инфаркт-свързаната артерия липсва сигнификантна разлика в двете проследени групи.

От фиг. 6 се вижда, че преживяемостта на реваскуларизираните до 12-ти час пада незначително по-бързо от тази на реваскуларизираните по-късно.



Фигура 6: Обща преживяемост според показателя време на реваскуларизация

2.2. Ритъм при постъпване

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показва сигнификантно по-висока средна преживяемост на пациентите със синусов ритъм спрямо имащите предсърдно мъждене и пейсмейкъръв ритъм, които не се различават статистически помежду си по този показател (табл. 8).

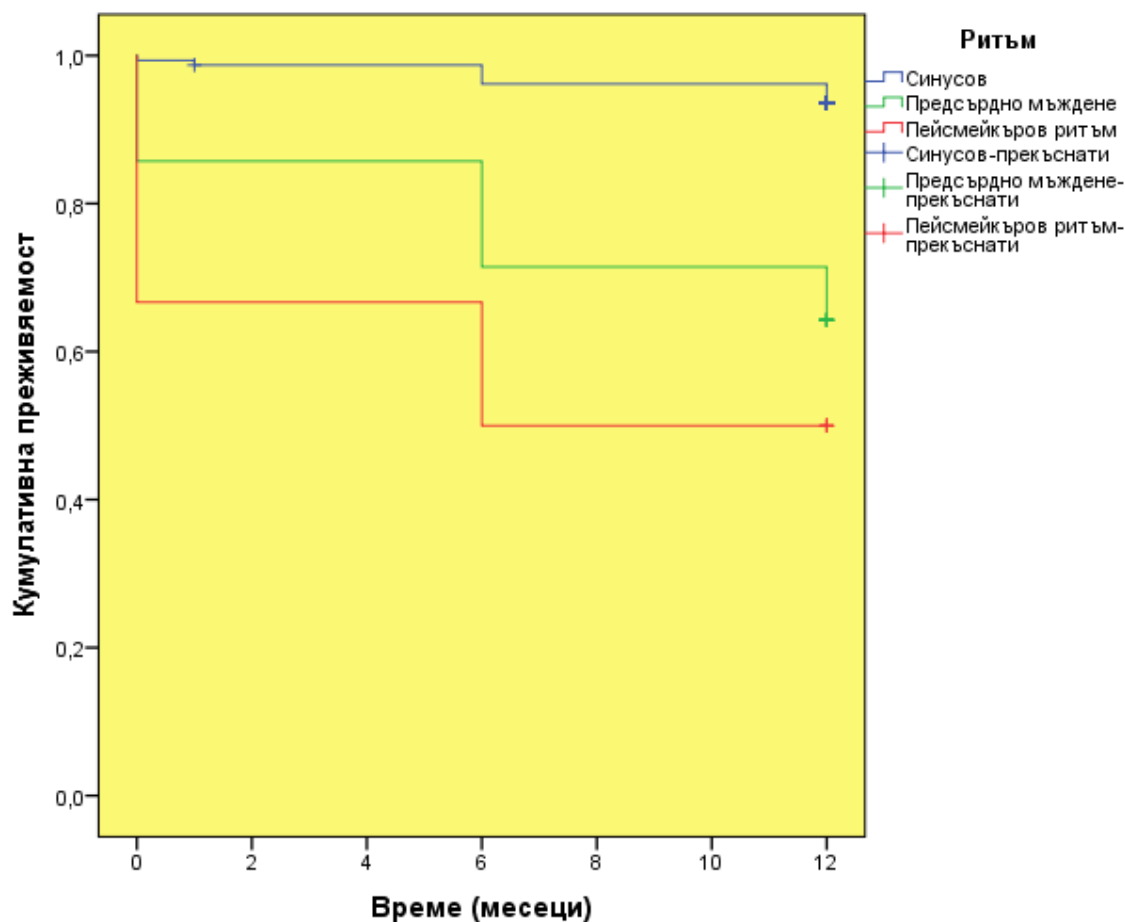
Таблица 8: Сравнителен анализ на общата преживяемост според фактора ритъм при постъпване

| Ритъм при постъпване | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|----------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Синусов | 157 | 10 | 11,70 ^a | 0,13 |
| Предсърдно мъждене | 14 | 5 | 9,43 ^b | 1,31 |
| Пейсмейкъръв ритъм | 6 | 3 | 7,00 ^b | 2,20 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Наблюдава се сигнификантност при анализа на пациентите според ритъма при хоспитализация в болничното заведение, като при тези постъпили със синусов ритъм имат по-висока преживяемост от пациентите с предсърдно мъждене и пейсмейкъръв ритъм. Не се наблюдава статистическа разлика при групите пациенти с предсърдно мъждене и с имплантиран постоянен електрокардиостимулатор.

От фиг. 7 се вижда, че преживяемостта на пациентите със синусов ритъм пада значително по-бавно от тази на останалите две групи, особено на тези с пейсмейкъръв ритъм.



Фигура 7: Обща преживяемост според фактора ритъм при постъпване

2.3. Сърдечна честота над 100 уд./мин

Проведеният анализ на преживяемостта не показва наличие на статистически значима разлика между преживяемостта на имащите сърдечна честота над 100 уд./мин спрямо тази на имащите по-ниска (табл. 9).

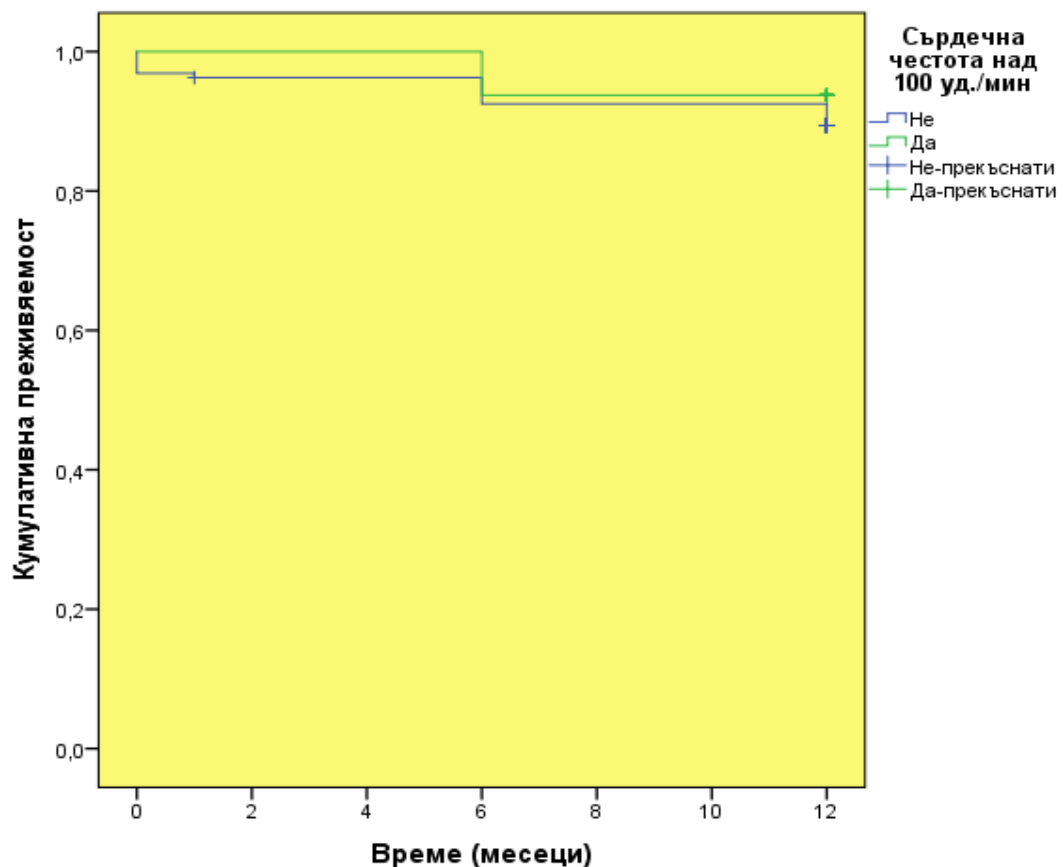
Таблица 9: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя сърдечна честота над 100 уд./мин

| Сърдечна честота над 100 уд./мин | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|----------------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Не | 161 | 17 | 11,33 ^a | 0,20 |
| Да | 16 | 1 | 11,63 ^a | 0,36 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

От анализа става ясно, че тахикардичната сърдечна дейност няма връзка по отношение на преживяемостта в двете групи пациенти.

От фиг. 8 се вижда, че преживяемостта на двете групи не се различава съществено.



Фигура 8: Обща преживяемост според показателя сърдечна честота над 100 уд./мин

2.4. Повишено глюкозно ниво

От табл. 10 става ясно, че повишено ниво на серумната глюкоза при постъпване в клиниката няма статистически достоверно влияние върху преживяемостта на изследваната извадка пациенти.

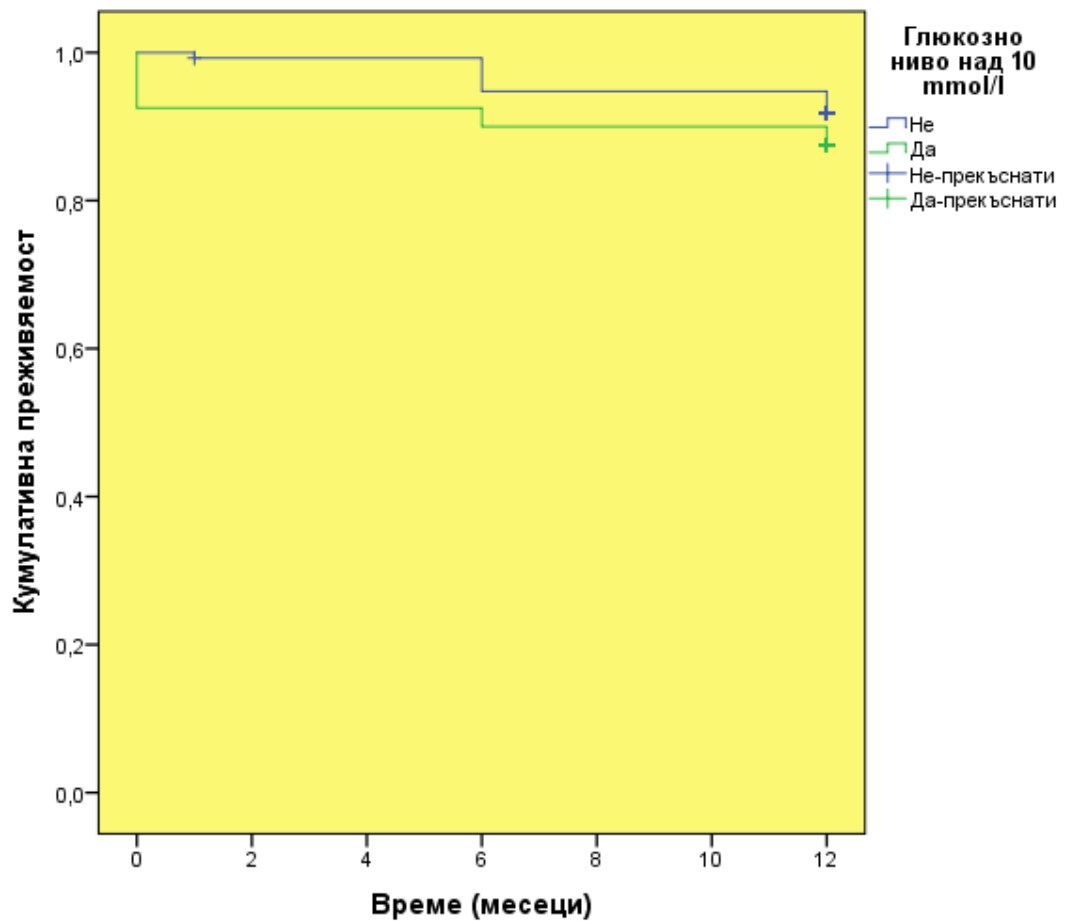
Таблица 10: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя повишено глюкозно ниво

| Повишено серумно глюкозно ниво | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|--------------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Не | 135 | 11 | 11,65 ^a | 0,14 |
| Да | 40 | 5 | 10,95 ^a | 0,58 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

При статистическа обработка на данните показателя хипергликемия не оказва влияние върху преживяемостта на пациентите постъпили в условията на остър миокарден инфаркт.

На фиг. 9 се вижда, че преживяемостта на имащите повишено глюкозно ниво е незначително по-ниска от тази на имащите нормално такова.



Фигура 9: Обща преживяемост според показателя повишено глюкозно ниво

2.5. Креатининов клирънс, ХБЗ, пикочна киселина и ВМІ

От табл.11 става ясно, че изследваните две основни групи не се различават статистически по показателите креатининов клирънс и ВМІ /индекс телесна маса/.

Таблица 11: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по креатининов клирънс и ВМІ

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | | P |
|--------------------------|--------------------------------|-----------|-------|----------------------------------|-----------|-------|-------|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| Креатининов клирънс | 101 | 81,90 | 29,22 | 64 | 89,41 | 38,29 | 0,183 |
| ВМІ (kg/m ²) | 102 | 27,04 | 4,02 | 64 | 28,34 | 4,91 | 0,160 |

Резултатите от табл. 12 показват, че:

- Реваскуларизираните до 12-ти и след 12-ти час пациенти се различават единствено по Killip клас;
- Категорията му „Killip I“ има сигнификантно по-висок относителен дял в групата на реваскуларизираните след 12-тия час.

Таблица 12: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по ХБЗ, ВМІ и Killip клас

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|---------------------------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-----------------|
| | n | % | n | % | |
| ХБЗ (mL/min/1.73m²) | | | | | |
| > 90 | 40 | 39,6 | 31 | 48,4 | n.s. |
| 90 – 60 | 36 | 35,6 | 18 | 28,1 | n.s. |
| 59 – 30 | 24 | 23,8 | 12 | 18,8 | n.s. |
| 29 – 15 | 1 | 1,0 | 2 | 3,1 | n.s. |
| < 15 | 0 | 0 | 1 | 1,6 | n.s. |
| ХБЗ (mL/min/1.73m²) | | | | | 1,000 |
| ≥ 60 | 76 | 75,2 | 49 | 76,6 | |
| < 60 | 25 | 24,8 | 15 | 23,4 | |
| ВМІ (kg/m²) | | | | | 0,190 |
| < 25 | 32 | 31,4 | 20 | 31,3 | |
| 25 – 30 | 44 | 43,1 | 20 | 31,3 | |
| > 30 | 26 | 25,5 | 24 | 37,5 | |
| Killip клас | | | | | |
| Killip I | 66 | 58,9 | 47 | 71,2 | <0,05 |
| Killip II | 35 | 31,3 | 12 | 18,2 | n.s. |
| Killip III | 4 | 3,6 | 6 | 9,1 | n.s. |
| Killip IV | 7 | 6,3 | 1 | 1,5 | n.s. |

По отношение на показателя Killip I клас на постъпване в болничното заведение двете групи пациенти се различават сигнификантно и то за сметка на по-висок относителен дял в групата на реваскуларизираните след 12-час.

На табл. 13 се вижда, че:

- Пациентите с бъбречно заболяване имат значимо по-ниска средна стойност на креатининовия клирънс;
- Не се различават сигнификантно по пикочната киселина.

Таблица 13: Сравнителен анализ на креатининовия клирънс и пикочната киселина според наличието на бъбречно заболяване

| Показател | Без бъбречно заболяване | | | С бъбречно заболяване | | | P |
|---------------------|-------------------------|-----------|--------|-----------------------|-----------|--------|--------|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| Креатининов клирънс | 125 | 97,74 | 26,78 | 40 | 44,43 | 11,24 | <0,001 |
| Пикочна киселина | 70 | 377,61 | 104,03 | 20 | 404,59 | 122,55 | 0,328 |

2.6. Вид инфаркт и засегнат /таргетен/ коронарен съд

От табл. 14 става ясно, че изследваните две основни групи не се различават статистически по вида на инфаркта и засегнатия артериален съд.

Таблица 14: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по вида на инфаркта и засегнатия артериален съд

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|------------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Вид на инфаркта | | | | | 0,316 |
| Преден | 41 | 36,6 | 32 | 48,5 | |
| Долен | 49 | 43,8 | 23 | 34,8 | |
| Латерален | 14 | 12,5 | 9 | 13,6 | |
| Долен и деснокамерен | 8 | 7,1 | 2 | 3,0 | |
| LAD | | | | | 1,000 |
| 100% оклузия | 24 | 60,0 | 18 | 58,1 | |
| 90-99% стеноза | 16 | 40,0 | 13 | 41,9 | |

| | | | | | |
|----------------|----|-------|----|------|-------|
| RD1 | | | | | 1,000 |
| 100% оклузия | 3 | 100,0 | 2 | 66,7 | |
| 90-99% стеноза | 0 | 0,0 | 1 | 33,3 | |
| RCX | | | | | 1,000 |
| 100% оклузия | 12 | 75,0 | 7 | 70,0 | |
| 90-99% стеноза | 4 | 25,0 | 3 | 30,0 | |
| RCA | | | | | 0,104 |
| 100% оклузия | 42 | 76,4 | 13 | 56,5 | |
| 90-99% стеноза | 13 | 23,6 | 10 | 43,5 | |

2.7. Ехокардиографски показатели

На табл. 15 се вижда, че двете изследвани групи не се различават сигнификантно по ФИЛК и обемите на лява камера при постъпване. Това позволи да обединим резултатите от измерванията на тези показатели за двете групи. Данни за цялостно проследяване на теледиастолния обем на ЛК (от болницата до 12-ти месец) има за 85 пациенти, а останалите два показателя – за 73. Проведеният статистически анализ на динамиката на стойностите на ФИ и обемите на лява камера установи следното (табл. 16):

- Липса на статистически значима динамика на теледиастолния обем на лява камера;
- Сигнификантно понижение на телесистолния обем на ЛК от I и до XII месец спрямо този при постъпването, като средните стойности при проследяването не се различават статистически значимо помежду си;
- Сигнификантно повишение на ФИ на ЛК от I и до XII месец спрямо тази при постъпването, като средните стойности при проследяването не се различават статистически достоверно помежду си.

Таблица 15: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по ФИЛК и обемите на лява камера при постъпване

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | | P |
|-----------|-----------------------------------|-----------|-------|-------------------------------------|-----------|-------|-------|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| LVEF | 112 | 48,80 | 8,95 | 66 | 47,27 | 9,72 | 0,234 |
| LVEDV | 93 | 114,34 | 30,82 | 63 | 121,65 | 33,91 | 0,165 |
| LVESV | 93 | 57,80 | 23,49 | 62 | 60,66 | 21,09 | 0,260 |

Въз основа на ехокардиографската находка прави впечатление, че липсва статистически значима динамика в теледиастолните обеми на лява камера. За отбелязване е сигнификантното намаляване на телесистолните обеми на лява камера при проследяването от средна стойност 57,49 мл при постъпването до средна стойност на 1-ви месец 53,51мл, 6-ти месец – 52,56 мл и в края на проследяването - 54,21 мл. Сигнификантно се наблюдава повишение на показателя фракция на изтласкване в динамика – при постъпване средна стойност 48,85%, на първи месец след дехоспитализацията – 53,24%, 6-ти месец – 53,49% и в края на проследяването – 53,85%.

Таблица 16: Динамика на обемите и фракцията на изгласване на лява камера в различните времена на измерване

| Показател | n | Време на измерване | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----|---------------------|-------|---------------------|---------|---------------------|-------|---------------------|-------|-----------|-----------|-----------|----|
| | | Постъпване | | | I месец | | | VI месец | | | XII месец | | |
| | | \bar{X} | SD | \bar{X} | SD | \bar{X} | SD | \bar{X} | SD | \bar{X} | SD | \bar{X} | SD |
| Теледиастолен обем на лява камера | 73 | 116,86 ^a | 23,71 | 116,38 ^a | 24,79 | 111,26 ^a | 29,57 | 116,70 ^a | 35,28 | | | | |
| Телесистолен обем на лява камера | 73 | 57,49 ^a | 15,36 | 53,51 ^b | 15,86 | 52,56 ^b | 16,63 | 54,21 ^b | 21,45 | | | | |
| Фракция на изгласване на лява камера | 85 | 48,85 ^a | 8,22 | 53,24 ^b | 8,20 | 53,49 ^b | 7,54 | 53,85 ^b | 7,91 | | | | |

* еднаквите букви по хоризонталните означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

От табл. 17 става ясно, че двете изследвани групи не се различават статистически по хипокинезия.

Таблица 17: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по хипокинезия

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час (n=112) | | Реваскуларизирани след 12-ти час (n=66) | | P |
|--------------------|--|------|---|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Хипокинезия | | | | | 0,223 |
| Септоапикална | 41 | 36,6 | 32 | 48,5 | |
| Долнобазална | 57 | 50,9 | 25 | 37,9 | |
| Латерална | 14 | 12,5 | 9 | 13,6 | |

2.8. Биохимични показатели.

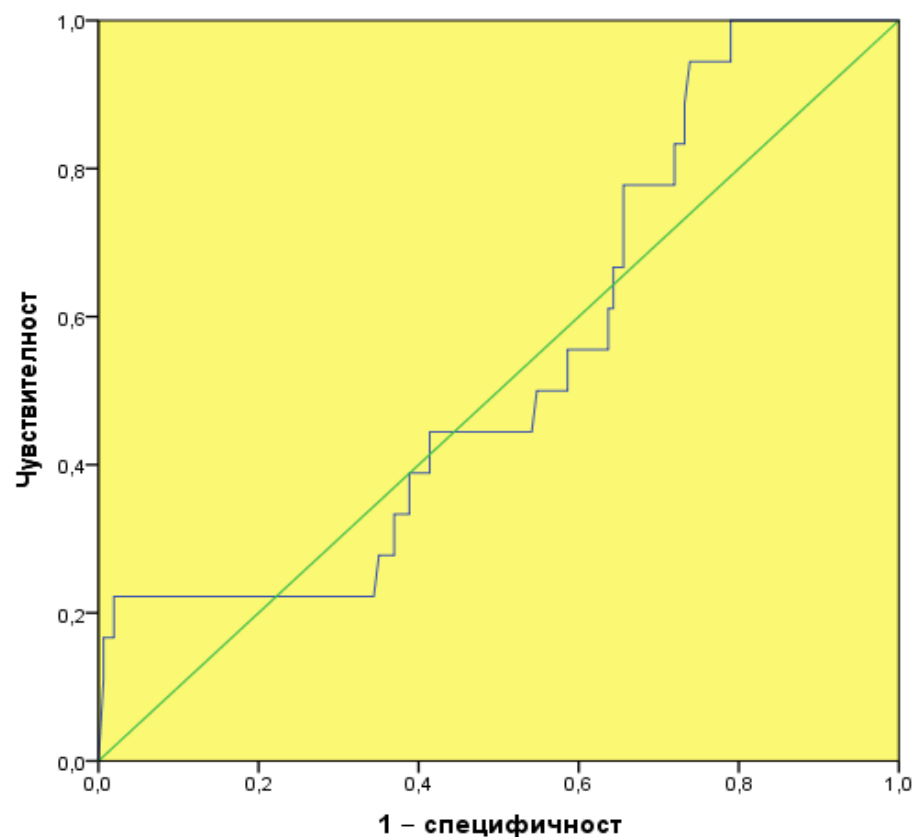
Според показанияте в табл. 18 резултати група 1 и група 2:

- Се различават сигнификантно по началните средни стойности на тропонина, СРК и МВ-фракцията, които са значимо по-високи в група 2;
- Но не и по максималните стойности на тези показатели.

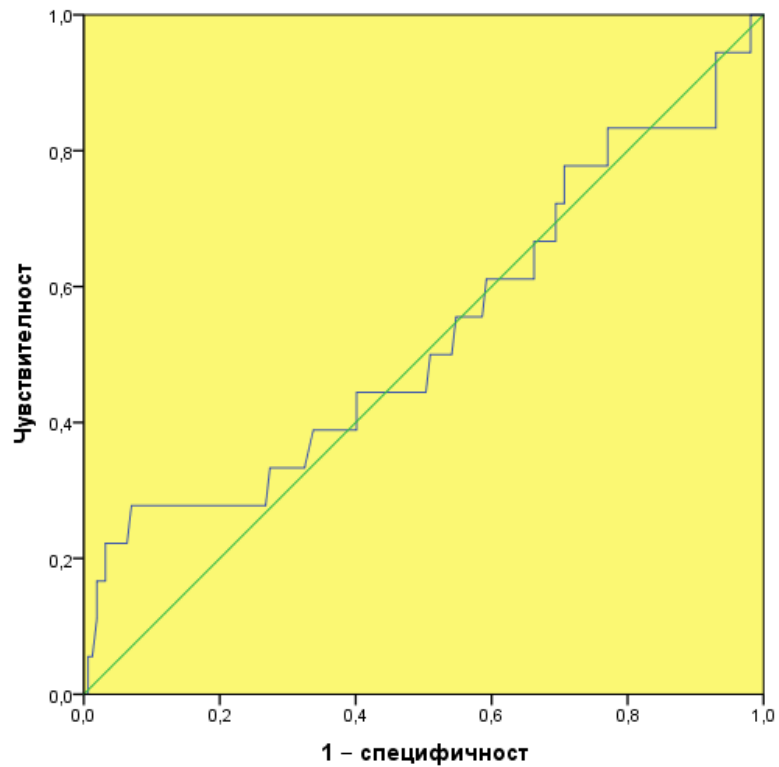
Таблица 1: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по начални и максимални стойности по време на пролежаване на тропонина, СРК и МВ-фракцията

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | | P |
|---------------------------|--------------------------------|-----------|---------|----------------------------------|-----------|---------|--------|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| Тропонин при постъпване | 111 | 0,62 | 1,81 | 65 | 11,93 | 15,27 | <0,001 |
| СРК при постъпване | 111 | 204,53 | 189,14 | 65 | 646,12 | 652,26 | <0,001 |
| МВ фракция при постъпване | 112 | 32,51 | 25,31 | 65 | 76,37 | 73,77 | <0,001 |
| Тропонин Мах в болницата | 77 | 36,48 | 17,54 | 25 | 35,38 | 16,09 | 0,610 |
| СРК Мах в болницата | 100 | 2347,71 | 1982,10 | 31 | 2381,16 | 1956,27 | 0,905 |
| МВ мах фракция | 100 | 239,54 | 177,42 | 31 | 258,32 | 244,84 | 0,833 |

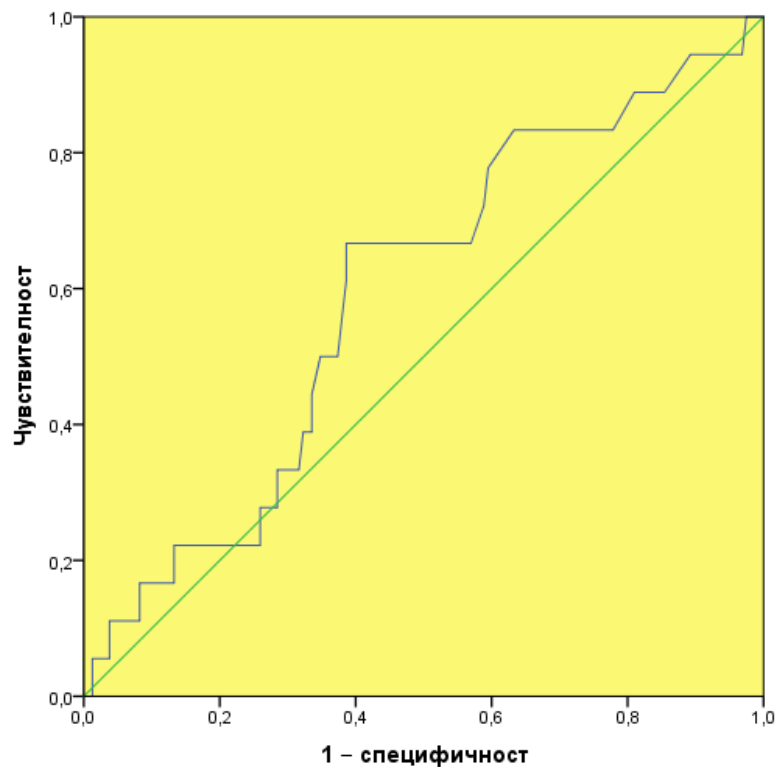
Тъй като тропонина, СРК, МВ-фракцията, обеми и ФИ на ЛК са количествени променливи, за да установим дали оказват влияние върху преживяемостта беше приложен ROC curve анализ за търсене на прагови стойности. Анализът показва, че единствено фракцията на изтласкване на лява камера при постъпване в болницата има прагова стойност $\leq 52\%$. При тази величина се осигуряват много добра чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но ниски специфичност, отрицателна предиктивна стойност и прецизност (фиг. 15 и табл. 19).



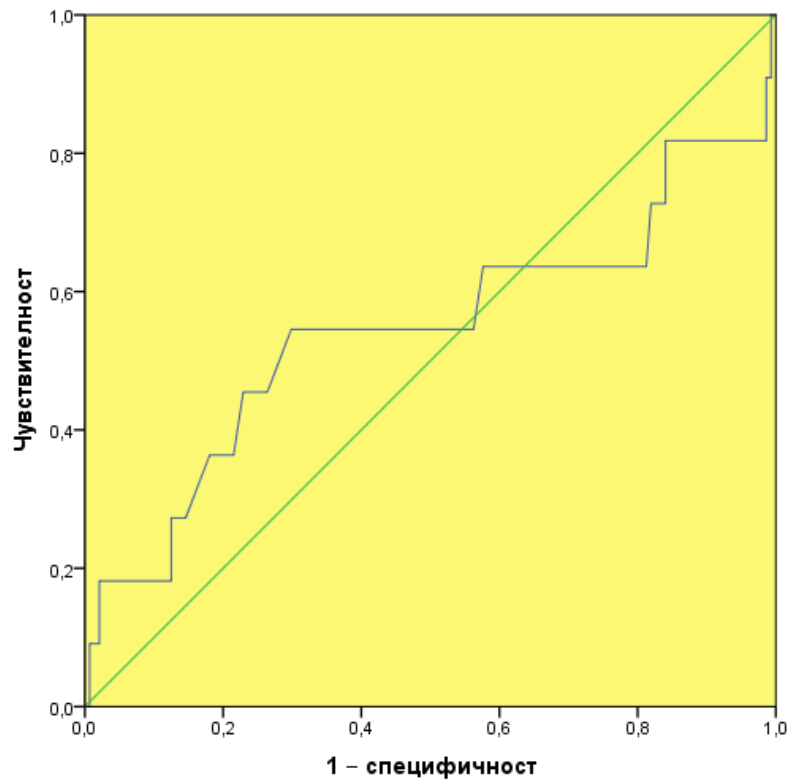
Фигура 10: ROC крива на тропонина при постъпване в болницата за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали от живи (площ под кривата 0,542, $p=0,564$)



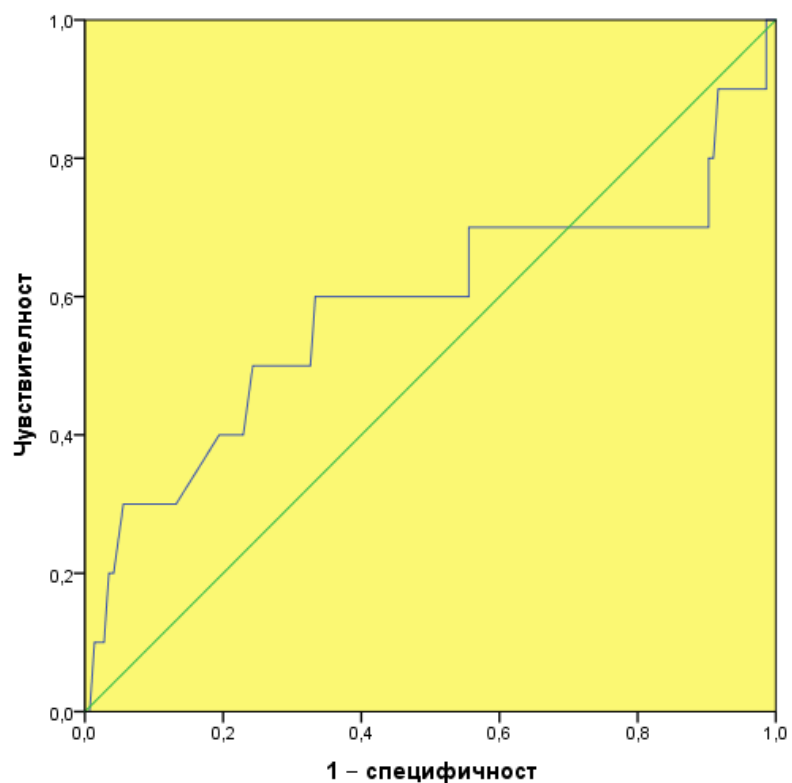
Фигура 11: ROC крива на СРК при постъпване в болницата за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали от живи (площ под кривата 0,530, $p=0,676$)



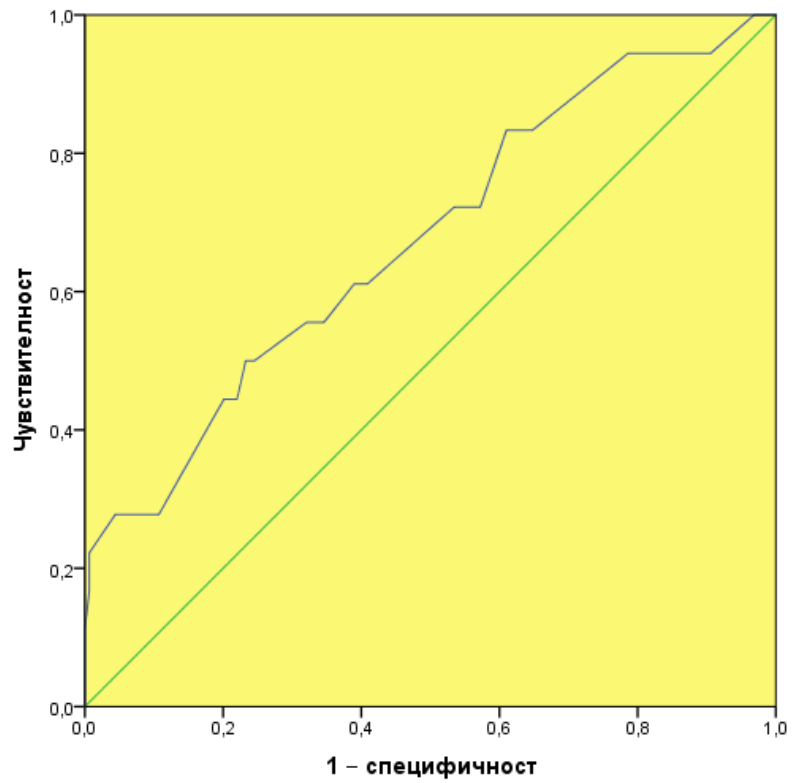
Фигура 12: ROC крива на МВ фракцията при постъпване в болницата за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали от живи (площ под кривата 0,590, $p=0,210$)



Фигура 13: ROC крива на теледиастолен обем на лява камера при постъпване в болницата за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали от живи (площ под кривата 0,543, $p=0,633$)



Фигура 14: ROC крива на телесистолен обем на лява камера при постъпване в болницата за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали от живи (площ под кривата 0,582, $p=0,385$)



Фигура 15: ROC крива на фракция на изтласкване на лява камера при постъпване в болницата за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали от живи (площ под кривата 0,674, $p=0,016$)

Таблица 19: Прагови величини на изследваните показатели и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на починалите от живите

| Показател | Прагова величина | Чувствителност (%) | Специфичност (%) | Положителна предиктивна стойност (%) | Отрицателна предиктивна стойност (%) | Прецизност (%) |
|--|------------------|--------------------|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| Фракция на изтласкване на лява камера при постъпване в болницата | $\leq 52\%$ | 83 | 39 | 13 | 95 | 44 |

Въз основа на проведения статистически анализ се доказва, че $ФИЛК \leq 52\%$ при постъпване в клиниката за валидизация при отграничаване на починалите пациенти от живите пациенти има чувствителност 83%, ниска специфичност – 39% и отрицателна предиктивна стойност от 95%.

2.9. Влияние на фракцията на изтласкване на лява камера върху преживяемостта

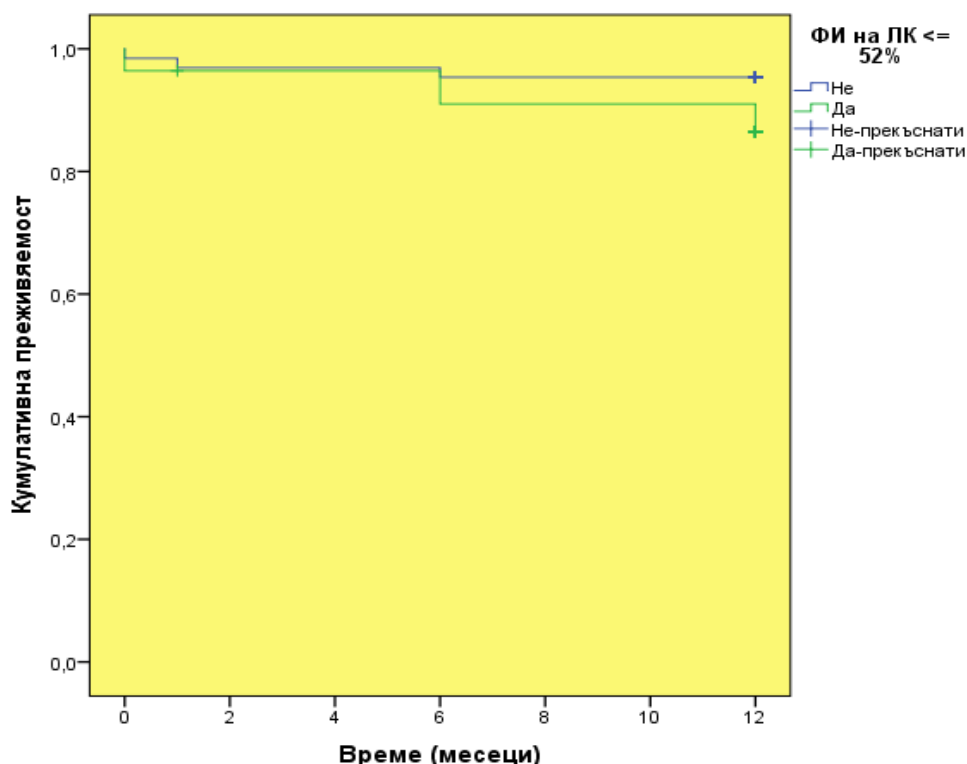
Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер показва минимално различие между средните стойности на пациентите с ФИ > 52% и ≤ 52% имащо гранична сигнификантност (p=0,067) (табл. 20).

Таблица 20: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя фракция на изтласкване

| Фракция на изтласкване | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| > 52% | 65 | 3 | 11,55 ^a | 0,26 |
| ≤ 52% | 112 | 15 | 11,25 ^a | 0,25 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава (p < 0,05).

На фиг. 16 се вижда, че преживяемостта на пациентите с ФИ ≤ 52% пада до по-ниски стойности от тази на останалите пациенти.



Фигура 16: Обща преживяемост според показателя фракция на изтласкване

2.10. Корелационен анализ - тропонин, СРК, СРК-МВ и ехокардиографски показатели

На табл. 21 са показани корелационите коефициенти между тропонина, СРК и МВ-фракцията и ехокардиографските показатели при постъпване в болницата. От таблицата се вижда, че:

- Наличие на корелация се наблюдава единствено между тропонина и МВ-фракцията;
- Корелацията е слаба и обратнопропорционална.

Таблица 21: Корелационен анализ между тропонина, СРК и МВ-фракцията и ехокардиографските показатели при постъпване в болницата

| Показатели | Теледиастолен обем на ЛК | Телесистолен обем на ЛК | Фракция на изтласкване на ЛК |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Тропонин | 0,082 | 0,110 | -0,157* |
| Креатининфосфокиназа | 0,063 | 0,067 | -0,035 |
| МВ-фракция | 0,014 | 0,059 | -0,091 |

* - $p < 0,05$

Проведеният корелационен анализ между тропонина, СРК и МВ-фракцията и ехокардиографските показатели I месец от проследяването установи следното (табл. 22):

- Единствено тропонинът корелира с ехографските показатели на ЛК;
- Корелацията е слаба, като с обемните показатели е правопрпорционална, а с ФИ – обратнопропорционална.

Таблица 22: Корелационен анализ между тропонина, СРК и МВ-фракцията и ехокардиографските показатели на I месец от проследяването

| Показатели | Теледиастолен обем на ЛК | Телесистолен обем на ЛК | Фракция на изтласкване на ЛК |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Тропонин | 0,212** | 0,245** | -0,206** |
| Креатининфосфокиназа | 0,148 | 0,130 | -0,096 |
| МВ-фракция | 0,100 | 0,097 | -0,105 |

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

На шестия месец от проследяването корелацията между изследваните показатели е аналогична на тази при постъпването в болницата (табл. 23).

Таблица 23: Корелационен анализ между тропонина, СРК и МВ-фракцията и ехокардиографските показатели VI месец от проследяването

| Показатели | Теледиастолен обем на ЛК | Телесистолен обем на ЛК | Фракция на изтласкване на ЛК |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Тропонин | 0,052 | 0,114 | -0,215* |
| Креатининфосфокиназа | 0,130 | 0,072 | 0,008 |
| МВ-фракция | 0,002 | 0,002 | -0,034 |

* - $p < 0,05$

Проведеният корелационен анализ между тропонина, СРК и МВ-фракцията и ехокардиографските показатели на ЛК XII месец от проследяването показва наличие на следните корелации (табл. 24):

- Тропонинът корелира слабо и обратнопропорционално с ФИ на лява камера;
- Креатининфосфокиназата корелира право пропорционално с обемните показатели на ЛК, като с теледиастоления обем на лява камера корелацията е умерена по сила, а с телесистоления обем на лява камера – слаба.

Таблица 24: Корелационен анализ между тропонина, СРК и МВ-фракцията и ехокардиографските показатели XII месец от проследяването

| Показатели | Теледиастолен обем на ЛК | Телесистолен обем на ЛК | Фракция на изтласкване на ЛК |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Тропонин | 0,109 | 0,123 | -0,209* |
| Креатининфосфокиназа | 0,308** | 0,258* | -0,170 |
| МВ-фракция | 0,038 | 0,017 | -0,058 |

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

На табл. 25 са показани корелационните коефициенти на тропонина с СРК и МВ-фракцията в двете групи на изследване поотделно и общо. От таблицата се вижда, че:

- Тропонинът корелира правопрпорционално с СРК и МВ-фракцията в двете групи на изследване поотделно и общо;
- В група 1 корелацията е умерена по сила, а в група 2 силна с СРК и изравнена с МВ-фракцията;
- За цялата извадка корелацията е правопрпорционална и изравнена по сила.

От табл. 26 става ясно, че:

- В група 1 тропонинът има най-висока средна стойност при долен и деснокамерен инфаркт. Сигнификантна разлика се наблюдава между средната стойност на имащите долен МИ спрямо тези с преден и латерален. Останалите видове инфаркти не се различават статистически по този показател;
- В група 2 тропонинът отново има най-висока средна стойност при долен и деснокамерен инфаркт, но четирите вида МИ не се различават статистически достоверно по този показател;
- В двете групи общо с най-висока средна стойност е латералният МИ, която се различава сигнификантно единствено от тази на долния вид МИ. Останалите видове инфаркти не се различават статистически по този показател.

Таблица 25: Корелационен анализ между тропонина, СРК и МВ-фракцията в двете групи на изследване

| Група | Показатели | Креатининфосфокиназа | МВ-фракция |
|----------------------------------|------------|----------------------|------------|
| Реваскуляризирани до 12-ти час | Тропонин | 0,476*** | 0,445*** |
| Реваскуляризирани след 12-ти час | Тропонин | 0,738*** | 0,668*** |
| Общо | Тропонин | 0,657*** | 0,595*** |

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,01$

2.11. Сравнителен анализ на тропонина според вид на инфаркт и МАСЕ.

Таблица 26: Сравнителен анализ на тропонина при различните видове инфаркт в двете изследвани групи

| Вид МИ | Реваскуларизирани до 12-ти час | | | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | | | Общо | |
|----------------------|--------------------------------|--------------------|------|----|----------------------------------|-------|----|--------------------|-------|--|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| Преден | 40 | 0,72 ^a | 1,48 | 32 | 10,01 ^a | 13,83 | 72 | 4,85 ^a | 10,31 | |
| Долен | 49 | 0,22 ^{bc} | 0,77 | 22 | 9,08 ^a | 10,80 | 71 | 2,97 ^{bc} | 7,24 | |
| Латерален | 14 | 0,33 ^a | 0,30 | 9 | 22,51 ^a | 21,52 | 23 | 9,01 ^a | 17,06 | |
| Долен и деснокамерен | 8 | 3,00 ^{ac} | 5,20 | 2 | 26,46 | 33,30 | 10 | 7,69 ^{ac} | 15,56 | |

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** групите с брой случаи под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

На табл. 27 се вижда, че:

- Пациентите имащи МАСЕ са с по-високи средни стойности на тропонина във всяка една от точките на измерване;
- Разликите нямат статистическа значимост поради голямото стандартно отклонение.

Не се установи наличие на сигнификантна разлика между стойностите на тропонина при починалите и останалите живи участници в проучването, както в отделните групи (според времето на реваскуларизация), така и общо за цялата извадка (табл. 28).

Проведеният статистически анализ на динамиката на стойностите на ФИ на лява камера установи (табл. 29):

- Сигнификантно по-високи стойности спрямо началните във всеки момент на проследяването;
- Липса на статистически значима разлика между стойностите на ФИ на ЛК след изписването.

Таблица 27: Сравнителен анализ на тропонина според наличието на МАСЕ в двете изследвани групи общо, в различните времена на измерване

| Време на измерване | Без МАСЕ | | | С МАСЕ | | | P |
|--------------------|----------|-----------|-------|--------|-----------|-------|-------|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| I месец | 161 | 4,64 | 10,34 | 5 | 9,37 | 18,67 | - |
| VI месец | 131 | 4,53 | 9,67 | 12 | 14,67 | 20,80 | 0,170 |
| XII месец | 112 | 4,49 | 9,51 | 10 | 8,64 | 17,14 | 0,688 |

* групите с брой случаи под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 28: Сравнителен анализ на тропонина между починалите и останалите живи участници в проучването в двете изследвани групи и общо

| Група | Показател | Останали живи | | | Починали | | | P |
|------------------------|-------------------------|---------------|-----------|-------|----------|-----------|-------|-------|
| | | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| Реваск. до 12-ти час | Тропонин при постъпване | 97 | 0,67 | 1,92 | 13 | 0,24 | 0,31 | 0,470 |
| Реваск. след 12-ти час | | 60 | 9,81 | 12,81 | 5 | 37,34 | 20,86 | - |
| Общо | | 157 | 4,17 | 9,18 | 18 | 10,55 | 19,87 | 0,564 |

* групите с брой случаи под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

2.12. Фракция на изгласване на лява камера

Таблица 29: Динамика на ФИ на ЛК в двете изследвани групи

| Време на измерване | Реваскуларизирани до 12-ти час | | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | | Общо | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------|------|----------------------------------|--------------------|------|------|--------------------|------|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD |
| Постъпване в болницата | 54 | 49,74 ^a | 8,24 | 31 | 47,29 ^a | 8,08 | 85 | 48,85 ^a | 8,22 |
| I месец | 54 | 54,81 ^b | 7,12 | 31 | 50,48 ^b | 9,29 | 85 | 53,24 ^b | 8,20 |
| VI месец | 54 | 54,91 ^b | 7,11 | 31 | 51,03 ^b | 7,74 | 85 | 53,49 ^b | 7,54 |
| XII месец | 54 | 55,04 ^b | 7,01 | 31 | 51,77 ^b | 9,02 | 85 | 53,85 ^b | 7,91 |

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

2.13. Артериален достъп, вид инфаркт, инфаркт-зависима артерия, вътреболнично кървене и смъртност.

От табл. 30 става ясно, че двете изследвани групи не се различават сигнификантно по артерията на достъпа. Това позволи да обединим резултатите от измерванията на двете групи по този показател за следващите две сравнения.

Проведеният сравнителен анализ на пациентите с кървене и без кървене в болницата установи липса на статистически значима зависимост между артерията на достъпа и този показател (табл. 31).

Таблица 3: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по достъпа

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|---------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Достъп | | | | | 1,000 |
| a.radialis | 83 | 74,1 | 49 | 74,2 | |
| a.femoralis | 29 | 25,9 | 17 | 25,8 | |

Таблица 31: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по кървене в болницата

| Показател | Без кървене | | С кървене | | P |
|---------------|-------------|------|-----------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Достъп | | | | | 0,110 |
| a.radialis | 130 | 75,1 | 2 | 40,0 | |
| a.femoralis | 43 | 24,9 | 3 | 60,0 | |

На табл. 32 се вижда, че няма статистически достоверна зависимост между засегнатия артериален съд и смъртността.

Таблица 32: Сравнителен анализ на смъртността според засегнатия артериален съд

| Показател | Останали живи | | Починали | | P |
|----------------|---------------|------|----------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| LAD | | | | | 0,642 |
| 100% оклузия | 38 | 57,6 | 4 | 80,0 | |
| 90-99% стеноза | 28 | 42,4 | 1 | 20,0 | |
| RD1 | | | | | - |
| 100% оклузия | 5 | 83,3 | 0 | 0 | |
| 90-99% стеноза | 1 | 16,7 | 0 | 0 | |
| RCX | | | | | 0,167 |
| 100% оклузия | 18 | 78,3 | 1 | 33,3 | |
| 90-99% стеноза | 5 | 21,7 | 2 | 66,7 | |
| RCA | | | | | 0,266 |
| 100% оклузия | 45 | 67,2 | 9 | 90,0 | |
| 90-99% стеноза | 22 | 32,8 | 1 | 10,0 | |

Проследяването показва, че спрямо ФИ на ЛК в болницата има повишение, а не понижение.

Вътреболнично са починали само 5 пациенти, а сегментите са 13 - няма достатъчно данни, за да се докаже статистически, че има някаква връзка между сегмента на засегнатия съд и вътреболничната смъртност.

От табл. 33 става ясно, че двете изследвани групи се различават сигнификантно единствено по проксимален RCA, който е със значимо по-висок относителен дял при реваскуларизираните до 12-тия час пациенти.

Резултатите от табл. 34 показват, че починалите и останали живи в края на проследяването пациенти се различават статистически единствено по дистален RCA, който е с по-висок относителен дял при останалите живи.

На табл. 35 се вижда, че:

- В група 1 със сигнификантно по-висока ФИ на ЛК са пациентите със сегмент на засегнатия съд среден RCA спрямо тези с проксимален и среден LAD, чиито проценти на ФИ не се различават значимо както помежду си, така и с този на прокс. RCA;

- В група 2 със сигнификантно по-висока ФИ на ЛК са пациентите със сегмент на засегнатия съд среден RCA спрямо тези с проксимален и среден LAD, чиито проценти на ФИ не се различават статистически помежду си;

- Общо за цялата изследвана извадка със значимо по-висока ФИ на ЛК са пациентите със сегмент на засегнатия съд маргинален клон и среден RCA спрямо тези с проксимален, среден LAD и проксимален RCA. Статистически достоверно различие се установява и между ФИ на ЛК между имащите сегмент прокс. RCA и среден LAD на засегнатия съд. ФИ на ЛК на пациентите със сегмент на засегнатия съд прокс. Сх не се различава статистически от ФИ при никой от останалите сегменти.

Таблица 33: Сравнителен анализ на двете групи на изследване по засегнатия артериален съд

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|----------------------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-----------------|
| | n | % | n | % | |
| Сегмент на засегнатия съд | | | | | |
| Прокс. RCA | 25 | 22,3 | 7 | 10,6 | <0,05 |
| Среден RCA | 25 | 22,3 | 15 | 22,7 | n.s. |
| Дистален RCA | 4 | 3,6 | 1 | 1,5 | n.s. |
| LMCA | 1 | 0,9 | 0 | 0 | n.s. |
| Прокс. LAD | 30 | 26,8 | 21 | 31,8 | n.s. |
| Среден LAD | 10 | 8,9 | 9 | 13,6 | n.s. |
| Дистално LAD | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | n.s. |
| Rd ₁ | 1 | 0,9 | 2 | 3,0 | n.s. |
| Прокс. Сх | 6 | 5,4 | 3 | 4,5 | n.s. |
| Маргинален клон | 5 | 4,5 | 6 | 9,1 | n.s. |
| Средна Сх | 4 | 3,6 | 2 | 3,0 | n.s. |

Таблица 34: Сравнителен анализ на смъртността според засегнатия артериален съд

| Показател | Останали живи | | Починали | | P |
|----------------------------------|---------------|------|----------|------|-----------------|
| | n | % | n | % | |
| Сегмент на засегнатия съд | | | | | |
| Прокс. RCA | 28 | 17,6 | 4 | 22,2 | n.s. |
| Среден RCA | 33 | 20,8 | 6 | 33,3 | n.s. |
| Дистален RCA | 5 | 3,1 | 0 | 0 | <0,05 |
| LMCA | 1 | 0,6 | 0 | 0 | n.s. |
| Прокс. LAD | 48 | 30,2 | 3 | 16,7 | n.s. |
| Среден LAD | 17 | 10,7 | 2 | 11,1 | n.s. |
| Дистално LAD | 1 | 0,6 | 0 | 0 | n.s. |
| Rd ₁ | 3 | 1,9 | 0 | 0 | n.s. |
| Прокс. Cx | 8 | 5,0 | 1 | 5,6 | n.s. |
| Маргинален клон | 10 | 6,3 | 1 | 5,6 | n.s. |
| Средна Cx | 5 | 3,1 | 1 | 5,6 | n.s. |

Таблица 35: Сравнителен анализ на ФИ на ЛК по сегмента на засегнатия съд в двете изследвани групи и общо

| Сегмент на засегнатия съд | Реваскуларизирани до 12-ти час | | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | | Общо | | |
|---------------------------|--------------------------------|---------------------|-------|----------------------------------|--------------------|-------|------|-----------------------|-------|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD |
| Прокс. RCA | 25 | 46,72 ^{ac} | 10,92 | 7 | 50,86 | 3,18 | 32 | 47,63 ^a | 9,86 |
| Среден RCA | 25 | 51,60 ^{bc} | 7,38 | 15 | 52,27 ^a | 7,87 | 40 | 51,85 ^{bd} | 7,47 |
| Дистален RCA | 4 | 55,25 | 6,18 | 1 | 60,00 | . | 5 | 56,20 | 5,76 |
| LMCA | 1 | 57,00 | . | 0 | - | - | 1 | 57,00 | . |
| Прокс. LAD | 30 | 46,83 ^a | 7,97 | 21 | 43,05 ^b | 8,69 | 51 | 45,27 ^{ae} | 8,40 |
| Среден LAD | 10 | 42,20 ^a | 11,26 | 9 | 42,89 ^b | 8,07 | 19 | 42,53 ^{cef} | 9,62 |
| Дистално LAD | 1 | 54,00 | . | 2 | 40,00 | 14,14 | 1 | 54,00 | . |
| Rd ₁ | 1 | 56,00 | . | 3 | 41,00 | 20,95 | 3 | 45,33 | 13,61 |
| Прокс. Cx | 6 | 54,17 | 5,81 | 6 | 54,67 | 8,52 | 9 | 49,78 ^{adfg} | 13,20 |
| Маргинален клон | 5 | 53,00 | 1,58 | 2 | 49,50 | 2,12 | 11 | 53,91 ^{bg} | 6,17 |
| Средна Cx | 4 | 50,75 | 0,96 | 2 | 40,00 | 14,14 | 6 | 50,33 | 1,37 |

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

** групите с брой случаи под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

На табл. 36 се вижда, че починалите пациенти са със сигнификантно по-нисък относителен дял спрямо останалите живи при латерален, долен и деснокамерен вид на инфаркта, а не се различават статистически от тях при преден и долен инфаркт.

Останалите живи пациенти имат значимо по-висок процент спрямо този на починалите при сегментите среден и дистален RCA, прокс. Сх, маргинален клон и средна Сх (табл. 37).

Таблица 36: Сравнителен анализ на вътреболничната смъртност според вида на инфаркта

| Показател | Останали живи | | Починали | | P |
|------------------------|---------------|------|----------|------|------------------|
| | n | % | n | % | |
| Вид на инфаркта | | | | | |
| Преден | 70 | 40,5 | 3 | 60,0 | n.s. |
| Долен | 70 | 40,5 | 2 | 40,0 | n.s. |
| Латерален | 23 | 13,3 | 0 | 0 | <0,001 |
| Долен и деснокамерен | 10 | 5,8 | 0 | 0 | <0,001 |

Таблица 37: Сравнителен анализ на вътреболничната смъртност според сегмент на засегнатия артериален съд

| Показател | Останали живи | | Починали | | P |
|----------------------------------|---------------|------|----------|------|------------------|
| | n | % | n | % | |
| Сегмент на засегнатия съд | | | | | |
| Прокс. RCA | 30 | 17,3 | 2 | 40,0 | n.s. |
| Среден RCA | 40 | 23,1 | 0 | 0 | <0,001 |
| Дистален RCA | 5 | 2,9 | 0 | 0 | <0,05 |
| LMCA | 1 | 0,6 | 0 | 0 | n.s. |
| Прокс. LAD | 49 | 28,3 | 2 | 40,0 | n.s. |
| Среден LAD | 18 | 10,4 | 1 | 20,0 | n.s. |
| Дистално LAD | 1 | 0,6 | 0 | 0 | n.s. |
| Rd ₁ | 3 | 1,7 | 0 | 0 | n.s. |
| Прокс. Сх | 9 | 5,2 | 0 | 0 | <0,01 |
| Маргинален клон | 11 | 6,4 | 0 | 0 | <0,001 |
| Средна Сх | 6 | 3,5 | 0 | 0 | <0,05 |

2.14. ТІМІ-кръвоток, ехокардиографски показатели, преживяемост на пациентите, наличие на вътреболнични МАСЕ.

На табл. 38 се вижда, че:

- Зависимост на ТІМІ-кръвоток се установява единствено с ФИЛК, която е със сигнификантно по-висок среден процент при пациентите имащи ТІМІ-I кръвоток (едва забележим) спрямо тези, при които липсва – ТІМІ-0 кръвоток;
- Зависимост на ФИЛК се установява и с оклузията на коронарния съд, чиято категория субтотална (90-99%) оклузия е със значимо по-висока средна стойност от тази на имащите пълна (100%) оклузия;
- Зависимост между теледиастолния и телесистолния обем на ЛК с оклузията на коронарния съд не се наблюдава.

Групите реваскулизирани до 12-ти и след 12-ти час не се различават статистически по показателите ТІМІ и оклузия, което позволява тяхното обединяване за последващите изследвания (табл. 40).

Резултатите от табл. 40 показват, че пациентите с и без МАСЕ се различават сигнификантно единствено по ТІМІ, чиято категория ТІМІ-II (Забавен и неизпълващ) кръвоток е със значимо по-висок относителен дял при нямащите МАСЕ. Подобен е и резултатът при сравнението между починалите и останалите живи по ТІМІ-кръвоток и оклузия – статистически достоверна разлика има отново единствено по категорията ТІМІ-II (Забавен и неизпълващ) кръвоток, която е с по-висок процент при живите (табл. 41).

Таблица 38: Сравнителен анализ на ехографските показатели при хоспитализирането според ТІМІ и оклузия

| Показатели | Теледиагностен обем на лява камера | | | Телесистолен обем на лява камера | | | Фракция на изгласване на лява камера | | |
|--|------------------------------------|---------------------|-------|----------------------------------|--------------------|-------|--------------------------------------|--------------------|-------|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | n |
| ТІМІ | | | | | | | | | |
| 0 (Липсва) | 96 | 118,04 ^a | 32,74 | 96 | 60,52 ^a | 22,21 | 117 | 47,35 ^a | 9,11 |
| I (Едва забележим) | 51 | 118,98 ^a | 33,03 | 50 | 57,46 ^a | 24,03 | 52 | 49,96 ^b | 9,33 |
| II (Забавен и неизпълващ) | 6 | 97,50 | 15,10 | 6 | 48,67 | 17,67 | 6 | 51,67 | 8,16 |
| III (Идеален /нормален/ кръвоток в инфарктния съд) | 3 | 104,33 | 6,03 | 3 | 53,67 | 14,84 | 3 | 46,00 | 14,18 |
| Оклузия | | | | | | | | | |
| Без | 3 | 104,33 | 6,03 | 3 | 53,67 | 14,84 | 3 | 46,00 | 14,18 |
| Пълна (100%) | 96 | 118,04 ^a | 32,74 | 96 | 60,52 ^a | 22,21 | 117 | 47,35 ^a | 9,11 |
| Субтотална (90-99%) | 57 | 116,72 ^a | 32,23 | 56 | 56,52 ^a | 23,46 | 58 | 50,14 ^b | 9,16 |

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

** групите с брой случаи под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 39: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по TIMI и оклузия

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|-----------------------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|------|
| | n | % | n | % | |
| TIMI | | | | | |
| 0 (Липсва) | 78 | 69,6 | 39 | 59,1 | n.s. |
| I (Едва забележим) | 29 | 25,9 | 23 | 34,8 | n.s. |
| II (Забавен и неизпълващ) | 2 | 1,8 | 4 | 6,1 | n.s. |
| III (Идеален /нормален/ кръвоток) | 3 | 2,7 | 0 | 0 | n.s. |
| Оклузия | | | | | |
| Без | 3 | 2,7 | 0 | 0 | n.s. |
| Пълна (100%) | 78 | 69,6 | 39 | 59,1 | n.s. |
| Субтотална (90-99%) | 31 | 27,7 | 27 | 40,9 | n.s. |

Таблица 40: Сравнителен анализ на пациентите с MACE и без MACE по TIMI и оклузия

| Показател | Без MACE | | С MACE | | P |
|-----------------------------------|----------|------|--------|------|-----------------|
| | n | % | n | % | |
| TIMI | | | | | |
| 0 (Липсва) | 68 | 62,4 | 19 | 76,0 | n.s. |
| I (Едва забележим) | 34 | 31,2 | 6 | 24,0 | n.s. |
| II (Забавен и неизпълващ) | 5 | 4,6 | 0 | 0 | <0,05 |
| III (Идеален /нормален/ кръвоток) | 2 | 1,8 | 0 | 0 | n.s. |
| Оклузия | | | | | |
| Без | 2 | 1,8 | 0 | 0 | n.s. |
| Пълна (100%) | 68 | 62,4 | 19 | 76,0 | n.s. |
| Субтотална (90-99%) | 39 | 35,8 | 6 | 24,0 | n.s. |

Таблица 41: Сравнителен анализ на починалите и останали живи пациенти по TIMI и оклузия

| Показател | Останали живи | | Починали | | P |
|-----------------------------------|---------------|------|----------|------|-----------------|
| | n | % | n | % | |
| TIMI | | | | | |
| 0 (Липсва) | 102 | 64,2 | 14 | 77,8 | n.s. |
| I (Едва забележим) | 48 | 30,2 | 4 | 22,2 | n.s. |
| II (Забавен и неизпълващ) | 6 | 3,8 | 0 | 0,0 | <0,05 |
| III (Идеален /нормален/ кръвоток) | 3 | 1,9 | 0 | 0,0 | n.s. |
| Оклузия | | | | | |
| Без | 3 | 1,9 | 0 | 0,0 | n.s. |
| Пълна | 102 | 64,2 | 14 | 77,8 | n.s. |
| Субтотална | 54 | 34,0 | 4 | 22,2 | n.s. |

От табл. 42 става ясно, че двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно по показателите наличие на тромб и проведена тромбаспирация. Това позволи да обединим двете групи за последващия анализ.

Таблица 42: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по TIMI и оклузия

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|-------------------------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Наличие на тромб | | | | | 0,163 |
| Не | 17 | 15,2 | 16 | 24,2 | |
| Да | 95 | 84,8 | 50 | 75,8 | |
| Извършване на тромбаспирация | | | | | 0,349 |
| Не | 61 | 54,5 | 41 | 62,1 | |
| Да | 51 | 45,5 | 25 | 37,9 | |

2.15. Ангиографски характеристики

2.15.1. Наличие на интракоронарен тромб

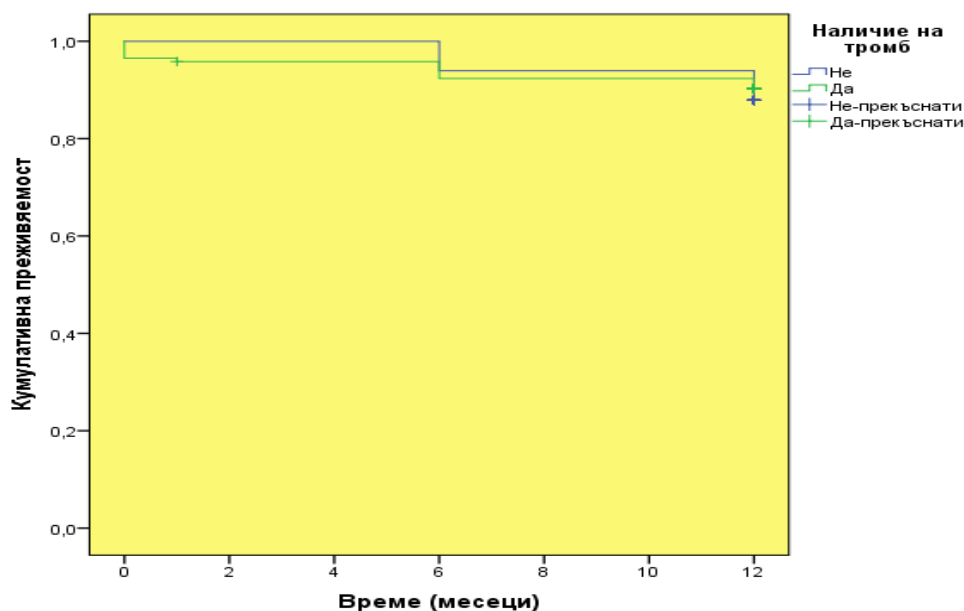
Проведеният анализ не показва наличие на статистически значима разлика между преживяемостта на имащите и нямащите интракоронарен тромб (табл. 43).

Таблица 43: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя наличие на тромб

| Наличие на тромб | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Не | 33 | 4 | 11,64 ^a | 0,29 |
| Да | 144 | 14 | 11,30 ^a | 0,22 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 17 се вижда, че преживяемостта на двете групи не се различава съществено.



Фигура 17: Обща преживяемост според показателя наличие на тромб

2.15.2. Извършване на тромбаспирация

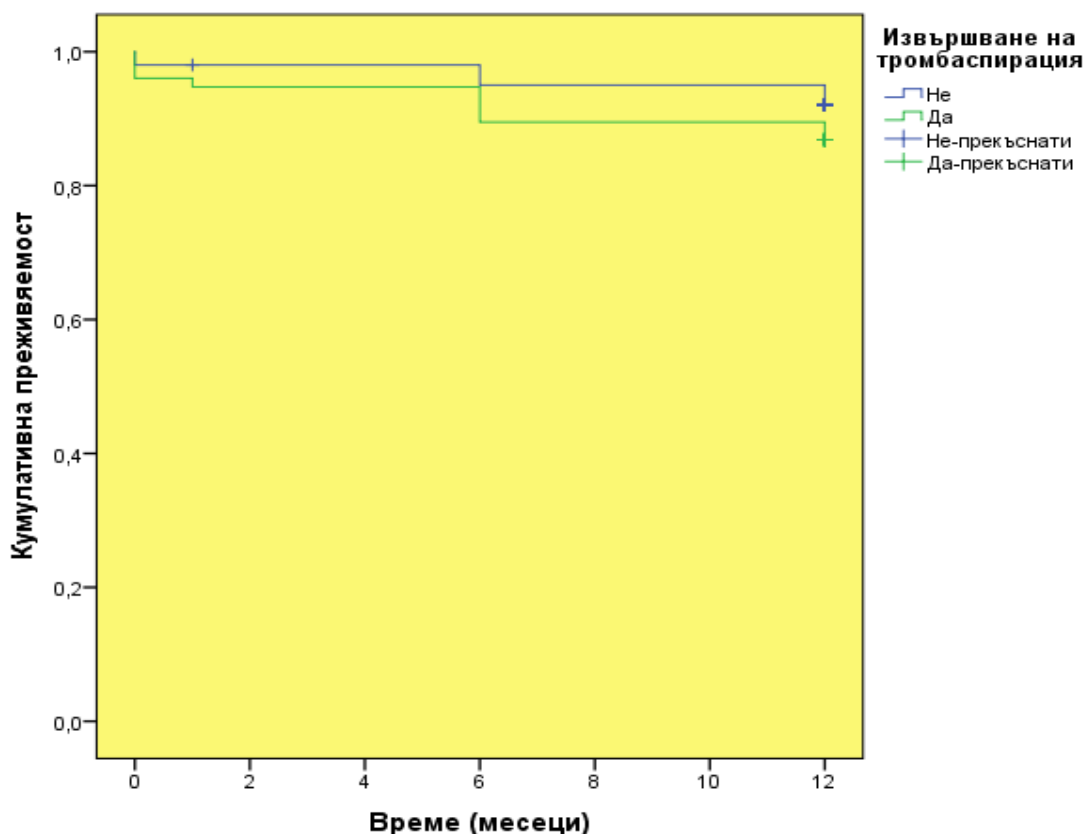
От табл. 44 става ясно, че извършването на тромбаспирация няма статистически достоверно влияние върху преживяемостта на изследваната извадка пациенти.

Таблица 44: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя извършване на тромбаспирация

| Извършване на тромбаспирация | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|------------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Не | 101 | 8 | 11,58 ^a | 0,21 |
| Да | 76 | 10 | 11,07 ^a | 0,35 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 18 се вижда, че преживяемостта на пациентите с извършена тромбаспирация е незначително по-ниска от тази на останалите.



Фигура 18: Обща преживяемост според показателя извършване на тромбаспирация

2.15.3. Балонна предилатация

Резултатите от табл. 45 показват, че двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно по показателя предилатация.

Таблица 45: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по предилатация

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|---------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Предилатация | | | | | 0,630 |
| Не | 53 | 52,5 | 30 | 47,6 | |
| Да | 48 | 47,5 | 33 | 52,4 | |

2.15.4. Вид имплантиран интракоронарен стент.

От табл. 46 става ясно, че двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно по показателя вид на стента. Това позволи да обединим двете групи за последващите анализи.

На табл. 47 и 48 се вижда, че:

- При починалите пациенти и тези с MACE със значимо по-висок относителен дял са с имплантиран стент от вида BMS;
- Докато при останалите живи и без MACE преобладават имащите имплантиран стент от вид DES.

Проведеният статистически анализ не установи наличие на зависимост между вида на стента и кървене в болницата (табл. 49).

Реваскуларизираните до 12-ти и след 12-ти час пациенти не се различават статистически по дължина и диаметър на стента (табл. 50 и 51).

Таблица 46: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по вид на стента

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|--------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Стент | | | | | 0,745 |
| DES | 66 | 62,3 | 37 | 58,7 | |
| BMS | 40 | 37,7 | 26 | 41,3 | |

Таблица 47: Анализ на връзката между вида на стента и смъртността

| Показател | Останали живи | | Починали | | P |
|--------------|---------------|------|----------|------|------------------|
| | n | % | n | % | |
| Стент | | | | | <0,001 |
| DES | 100 | 66,7 | 2 | 11,1 | |
| BMS | 50 | 33,3 | 16 | 88,9 | |

Таблица 48: Анализ на връзката между вида на стента и MACE

| Показател | Без MACE | | С MACE | | P |
|--------------|----------|------|--------|------|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Стент | | | | | 0,022 |
| DES | 64 | 63,4 | 9 | 36,0 | |
| BMS | 37 | 36,6 | 16 | 64,0 | |

Таблица 49: Анализ на връзката между вида на стента и кървене

| Показател | Без кървене | | Кървене | | P |
|--------------|-------------|------|---------|------|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Стент | | | | | 0,644 |
| DES | 101 | 61,2 | 2 | 50,0 | |
| BMS | 64 | 38,8 | 2 | 50,0 | |

Таблица 50: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по дължина на стентовете

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | | P |
|-----------|--------------------------------|-----------|------|----------------------------------|-----------|------|---|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| | Дължина на стента | 106 | 3,36 | 0,36 | 63 | 3,31 | |

Таблица 51: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по диаметър на стента

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|--------------------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|------|
| | n | % | n | % | |
| Диаметър на стента (мм) | | | | | |
| 2,75 | 3 | 2,8 | 7 | 11,1 | n.s. |
| 3,00 | 41 | 38,7 | 22 | 34,9 | n.s. |
| 3,25 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | n.s. |
| 3,50 | 45 | 42,5 | 26 | 41,3 | n.s. |
| 4,00 | 16 | 15,1 | 8 | 12,7 | n.s. |

2.15.5. Интравенозна инфузия на GPIIb/IIIa инхибитор

На табл. 52 се вижда, че използването на GPIIb/IIIa инхибитор е значително по-голяма при реваскуларизираните до 12-ти час пациенти.

Таблица 52: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по използването на GPIIb/IIIa инхибитор

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|---|--------------------------------|------|----------------------------------|------|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Използване на GPIIb/IIIa инхибитор | | | | | 0,006 |
| Не | 19 | 17,0 | 24 | 36,4 | |
| Да | 93 | 83,0 | 42 | 63,6 | |

2.15.6. Влияние на използването на GPIIb/IIIa инхибитор върху преживяемостта

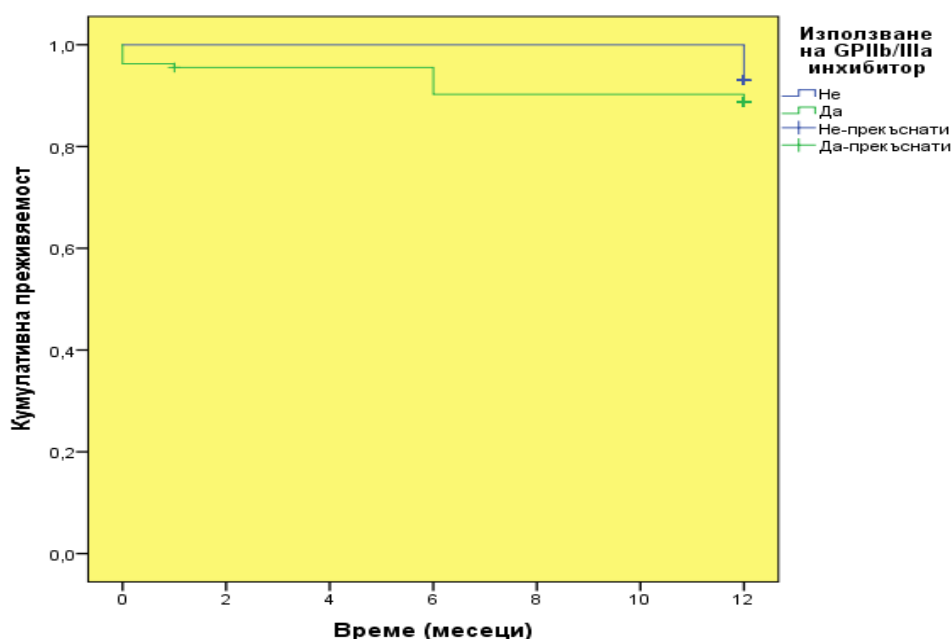
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показва с около 1 месец по-ниска средна преживяемост на пациентите, при които е използван GPIIb/IIIa инхибитор спрямо тази на останалите, но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата няма сигнификантен характер (табл. 53).

Таблица 53: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя използването на GPIIb/IIIa инхибитор

| Използване на GPIIb/IIIa инхибитор | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|------------------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Не | 43 | 3 | 12,00 ^a | 0,00 |
| Да | 134 | 15 | 11,15 ^a | 0,24 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 19 се вижда, че преживяемостта на пациентите, при които е използван GPIIb/IIIa инхибитор пада по-бързо и до малко по-ниско ниво от тази на останалите.



Фигура 19: Обща преживяемост според използването на GPIIb/IIIa инхибитор

От табл. 54-56 става ясно, че използването на GPIIb/IIIa инхибитор не корелира сигнификантно с MACE, вътреболничната смъртност и кървенето в болницата.

Таблица 54: Анализ на връзката между използването на GPIIb/IIIa инхибитор и MACE

| Показател | Без MACE | | С MACE | | P |
|---|----------|------|--------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Използване на GPIIb/IIIa инхибитор | | | | | 0,195 |
| Не | 27 | 24,8 | 3 | 12,0 | |
| Да | 82 | 75,2 | 22 | 88,0 | |

Таблица 55: Анализ на връзката между използването на ГРПб/Ша инхибитор и вътреболничната смъртност

| Показател | Останали живи в болницата | | Починали в болницата | | P |
|--|---------------------------|------|----------------------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Използване на ГРПб/Ша инхибитор | | | | | 0,338 |
| Не | 43 | 24,9 | 0 | 0 | |
| Да | 130 | 75,1 | 5 | 100,0 | |

Таблица 56: Анализ на връзката между използването на ГРПб/Ша инхибитор и кървене

| Показател | Без кървене | | Кървене | | P |
|--|-------------|------|---------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Използване на ГРПб/Ша инхибитор | | | | | 1,000 |
| Не | 42 | 24,3 | 1 | 20,0 | |
| Да | 131 | 75,7 | 4 | 80,0 | |

2.16. Антиагрегант – Brilique® или Plavix®

Проведеният точен тест на Фишер не установи наличие на зависимост между времето за реваскуларизация и вида на използвания антиагрегант (табл. 57), което позволи да обединим данните на двете изследвани групи.

Таблица 57: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по вида на използвания на антиагрегант

| Показател | Реваскуларизиран и до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|---|---------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Вид на използвания на антиагрегант | | | | | 0,843 |
| Brilique® | 69 | 61,6 | 42 | 63,6 | |
| Plavix® | 43 | 38,4 | 24 | 36,4 | |

2.17. Влияние на вида на използвания антиагрегант върху преживяемостта

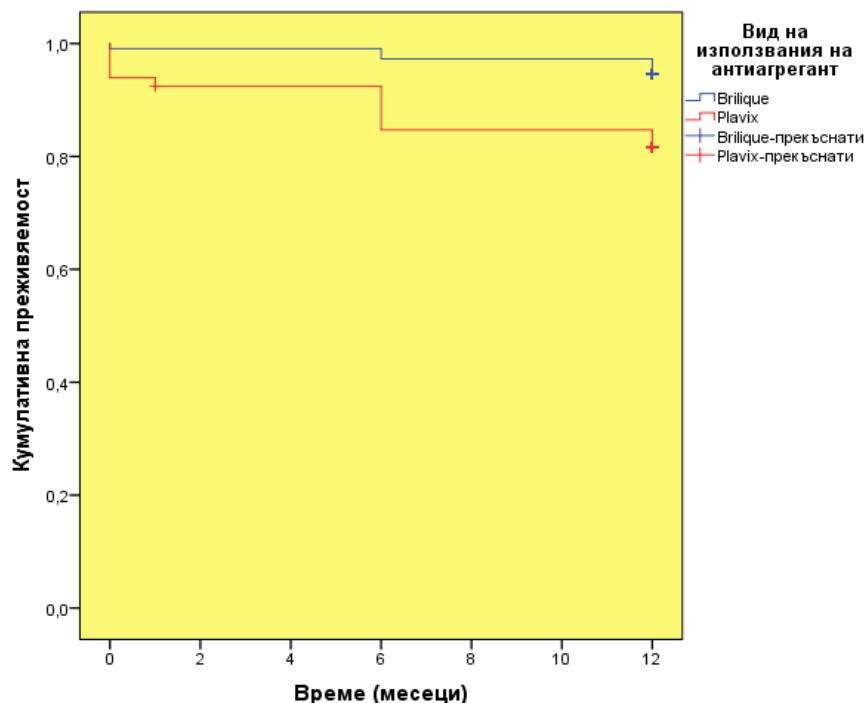
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показва с около 1 месец по-висока преживяемост на пациентите, при които е използван антиагрегант Brilique® спрямо Plavix®, като тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата има сигнификантен характер (табл. 58).

Таблица 58: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя вид на използвания на антиагрегант

| Вид на използвания на антиагрегант | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|------------------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Brilique® | 111 | 6 | 11,78 ^a | 0,14 |
| Plavix® | 66 | 12 | 10,64 ^b | 0,44 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 20 се вижда, че преживяемостта на пациентите с приложен Plavix® пада по-бързо от тази на пациентите с приложен Brilique® и достига значимо по-ниска крайна стойност.



Фигура 20: Обща преживяемост според вида на използвания на антиагрегант

На табл. 59 и 60 се вижда, че:

- При починалите пациенти и тези с MACE с по-висок относителен дял са ползвалите антиагрегант от вида Plavix®;
- Зависимостта на вида на използвания антиагрегант с MACE е статистически значима, а с вътреболничната смъртност – с гранична сигнификантност ($p < 0,1$).

Проведеният статистически анализ не установи наличие на зависимост между вида на използвания антиагрегант и кървене в болницата (табл. 61).

Таблица 59: Анализ на връзката между вида на използвания антиагрегант и смъртността

| Показател | Останали живи в болницата | | Починали в болницата | | P |
|---|---------------------------|------|----------------------|------|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Вид на използвания на антиагрегант | | | | | 0,067 |
| Brilique® | 110 | 63,6 | 1 | 20,0 | |
| Plavix® | 63 | 36,4 | 4 | 80,0 | |

Таблица 60: Анализ на връзката между вида на използвания антиагрегант и MACE

| Показател | Без MACE | | С MACE | | P |
|---|----------|------|--------|------|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Вид на използвания на антиагрегант | | | | | 0,003 |
| Brilique® | 75 | 68,8 | 9 | 36,0 | |
| Plavix® | 34 | 31,2 | 16 | 64,0 | |

Таблица 61: Анализ на връзката между вида на използвания антиагрегант и кървене

| Показател | Без кървене | | Кървене | | P |
|---|-------------|------|---------|------|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Вид на използвания на антиагрегант | | | | | 0,366 |
| Brilique® | 109 | 63,0 | 2 | 40,0 | |
| Plavix® | 64 | 37,0 | 3 | 60,0 | |

2.18. Вътреболнични МАСЕ

От табл. 62 става ясно, че двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно по вътреболничните усложнения, вътреболнично кървене и вътреболнична смъртност.

Таблица 62: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по вътреболничните усложнения, вътреболнично кървене и вътреболнична смъртност

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|--|-----------------------------------|------|-------------------------------------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Вътреболнични усложнения | | | | | |
| Без усложнения | 102 | 91,1 | 60 | 90,9 | n.s. |
| No reflow | 2 | 1,8 | 4 | 6,1 | n.s. |
| Ретромбоза | 2 | 1,8 | 0 | 0 | n.s. |
| Камерно мъждене | 4 | 3,6 | 1 | 1,5 | n.s. |
| Инсулт, транзиторна ишемична атака на моз.кръвообращение | 0 | 0 | 1 | 1,5 | n.s. |
| Хематом на пункци- онно място | 2 | 1,8 | 0 | 0 | n.s. |
| Вътреболнично кървене | | | | | 0,159 |
| Не | 107 | 95,5 | 66 | 100,0 | |
| Да | 5 | 4,5 | 0 | 0,0 | |
| Вътреболнична смъртност | | | | | 0,653 |
| Не | 108 | 96,4 | 65 | 98,5 | |
| Да | 4 | 3,6 | 1 | 1,5 | |

2.19. Терапия при дехоспитализация.

Резултатите от табл. 63 показват, че двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно по медикаментите при изписване. Може да се твърди единствено (и то с гранична статистическа значимост), че на реваскулизираните след 12-тия час по-често е изписван β -blocker.

Таблица 63: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по медикаментите при изписване

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|---------------------|--------------------------------|-------|----------------------------------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| | Антиагрегант за дома | | | | |
| Brilique® | 68 | 63,0 | 41 | 63,1 | |
| Plavix® | 40 | 37,0 | 24 | 36,9 | |
| аспирин | 108 | 100,0 | 65 | 100,0 | n.s. |
| β-blocker | 87 | 80,6 | 59 | 90,8 | 0,086 |
| NTG | 29 | 26,9 | 24 | 36,9 | 0,177 |
| ACE-inh. | 90 | 83,3 | 56 | 86,2 | 0,677 |
| Диуретик | 51 | 47,2 | 35 | 53,8 | 0,435 |
| статин | 106 | 98,1 | 64 | 98,5 | 1,000 |
| Антидиабетни | 5 | 4,6 | 6 | 9,2 | 0,335 |

2.20. Болничен престой.

На табл. 64 се вижда, че ревакулизираните до 12-ти час пациенти имат значимо по-голям среден болничен престой. От табл. 65 става ясно, че той е свързан с наличието на MACE.

Таблица 64: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по болничния престой

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | | P |
|-----------|--------------------------------|-----------|------|----------------------------------|-----------|------|---|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| | Болничен престой | 108 | 3,90 | 1,14 | 65 | 3,57 | |

Таблица 65: Сравнителен анализ на пациентите с и без MACE по болничния престой в двете изследвани групи и общо

| Група | Без MACE | | | С MACE | | | P |
|---------------------------------|----------|-----------|------|--------|-----------|------|--------------|
| | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| Ревакуларизирани до 12-ти час | 67 | 3,69 | 0,89 | 16 | 4,69 | 1,78 | 0,007 |
| Ревакуларизирани след 12-ти час | 42 | 3,60 | 0,83 | 9 | 3,78 | 1,30 | 0,894 |
| Общо | 109 | 3,65 | 0,86 | 25 | 4,36 | 1,66 | 0,022 |

3. Проследяване (I – XII месец)

3.1. MACE

Резултатите от табл. 66 показват, че двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно по възникването на MACE, както при ранното, така и при късното проследяване.

Таблица 66: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по MACE в различните моменти на измерване

| Време на измерване | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|--------------------|--------------------------------|-----|----------------------------------|-----|-------|
| | n | % | n | % | |
| | I месец | 2 | 1,9 | 3 | |
| VI месец | 8 | 9,4 | 4 | 6,8 | 0,762 |
| XII месец | 6 | 7,9 | 4 | 8,3 | 1,000 |

3.2. Ангина пекторис и сърдечна недостатъчност.

От табл. 67 става ясно, че група 1 и група 2 се различават и то с гранична сигнификантност ($p < 0,1$) единствено по сърдечна недостатъчност на първия месец от проследяването, която е с по-голям относителен дял в групата на реваскуларизираните след 12-ти час.

Таблица 67: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по ангинозна симптоматика и сърдечна недостатъчност в различните моменти на измерване

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|--------------------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| | Ангинозна симптоматика | | | | |
| I месец | 1 | 1,0 | 1 | 1,6 | 1,000 |
| VI месец | 2 | 2,6 | 1 | 1,8 | 1,000 |
| XII месец | 6 | 8,3 | 3 | 6,5 | 1,000 |
| Сърдечна недостатъчност | | | | | |
| I месец | 6 | 5,8 | 10 | 15,6 | 0,056 |
| VI месец | 9 | 11,3 | 8 | 14,3 | 0,609 |
| XII месец | 13 | 17,6 | 10 | 21,7 | 0,636 |

3.3. Функционален капацитет на пациентите.

Проведеният точен тест на Фишер не установи наличие на зависимост между времето за ревакуларизация и функционалния капацитет (табл. 68), което позволи да обединим данните на двете изследвани групи.

На табл. 69 се вижда, че:

- Сигнификантна разлика между пациентите със запазен и намален функционален капацитет се установява единствено за ФИЛК във всеки един момент от проследяването;
- Значимо по-високи средни стойности се наблюдават при пациентите със запазен функционален капацитет

Таблица 68: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по функционален капацитет

| Показател | Ревакуларизирани до 12-ти час | | Ревакуларизирани след 12-ти час | | P |
|-------------------------------|-------------------------------|------|---------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Функционален капацитет | | | | | 0,861 |
| Запазен | 53 | 58,2 | 33 | 61,1 | |
| Намален | 38 | 41,8 | 21 | 38,9 | |

Таблица 69: Анализ на зависимостта между функционалния капацитет, обемите на ЛК и ФИЛК

| Време на измерване | Показател | Запазен функционален капацитет | | | Намален функционален капацитет | | | P |
|--------------------|-----------|--------------------------------|-----------|-------|--------------------------------|-----------|-------|--------------|
| | | n | \bar{X} | SD | n | \bar{X} | SD | |
| Хоспитализация | LVEDV | 81 | 116,15 | 27,70 | 50 | 119,72 | 38,34 | 0,987 |
| | LVESV | 81 | 55,94 | 17,05 | 49 | 63,65 | 29,65 | 0,287 |
| | LVEF | 86 | 50,86 | 6,84 | 59 | 46,02 | 10,27 | 0,003 |
| I месец | LVEDV | 80 | 115,28 | 27,29 | 52 | 115,29 | 32,61 | 0,998 |
| | LVESV | 80 | 50,95 | 15,77 | 51 | 55,41 | 20,16 | 0,282 |
| | LVEF | 83 | 55,47 | 6,85 | 57 | 49,53 | 9,74 | 0,001 |
| VI месец | LVEDV | 58 | 111,83 | 31,02 | 45 | 113,62 | 26,10 | 0,756 |
| | LVESV | 58 | 51,93 | 16,99 | 45 | 56,47 | 16,45 | 0,116 |
| | LVEF | 58 | 54,95 | 6,73 | 48 | 50,81 | 8,25 | 0,005 |
| XII месец | LVEDV | 49 | 119,12 | 37,81 | 38 | 111,74 | 31,95 | 0,337 |
| | LVESV | 49 | 53,24 | 24,02 | 38 | 54,34 | 20,01 | 0,483 |
| | LVEF | 49 | 56,45 | 7,33 | 39 | 51,67 | 8,12 | 0,002 |

3.4. Повторна ангиография.

Реваскуларизираните до 12-ти и след 12-ти час пациенти не се различават статистически по наличието на повторна ангиография (табл. 70).

Таблица 70: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по повторни ангиографии

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|-----------------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Повторна ангиография | | | | | 0,675 |
| Не | 90 | 83,3 | 48 | 80,0 | |
| Да | 18 | 16,7 | 12 | 20,0 | |

3.5. Захарен диабет

От табл. 5 (в началото на раздела) става ясно, че двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно по показателя захарен диабет, което позволява обединяването им за последващите анализи.

Проведеният статистически анализ не установи наличие на зависимост между наличието на диабет и възникването на MACE (табл. 71).

На табл. 72 се вижда, че:

- Има гранична по сигнификантност зависимост ($p < 0,1$) между наличието на захарен диабет и функционален капацитет;
- Зависимостта се изразява в по-голям относителен дял на пациентите с намален функционален капацитет при диабетиците.

Таблица 71: Анализ на връзката между диабет и MACE

| Показател | Без MACE | | С MACE | | P |
|-----------------------|----------|------|--------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Захарен диабет | | | | | 1,000 |
| Не | 80 | 73,4 | 19 | 76,0 | |
| Да | 29 | 26,6 | 6 | 24,0 | |

Таблица 72: Анализ на връзката между диабет и функционален капацитет

| Показател | Запазен функционален капацитет | | Намален функционален капацитет | | P |
|-----------------------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Захарен диабет | | | | | 0,088 |
| Не | 68 | 79,1 | 39 | 66,1 | |
| Да | 18 | 20,9 | 20 | 33,9 | |

3.6. Хронично бъбречно заболяване /ХБЗ/.

От табл. 73 става ясно, че двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно по показателя ХБЗ. Това позволи да обединим двете групи за последващите анализи.

На табл. 74-76 се вижда, че:

- При починалите пациенти и тези с МАСЕ със значимо по-висок относителен дял са имащите ХБЗ;
- Единствено при вътреболничната смъртност разликата няма сигнификантен характер поради малкия брой починали.

Таблица 73: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|-------------------------------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Хронично бъбречно заболяване | | | | | 1,000 |
| Не | 76 | 75,2 | 49 | 76,6 | |
| Да | 25 | 24,8 | 15 | 23,4 | |

Таблица 74: Сравнителен анализ на имащите и нямащи МАСЕ по бъбречно заболяване (ХБЗ)

| Показател | Без МАСЕ | | С МАСЕ | | P |
|-------------------------------------|----------|------|--------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Хронично бъбречно заболяване | | | | | 0,011 |
| Не | 86 | 80,4 | 11 | 52,4 | |
| Да | 21 | 19,6 | 10 | 47,6 | |

Таблица 75: Сравнителен анализ на вътреболничната смъртност по хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

| Показател | Останали живи в болницата | | Починали в болницата | | P |
|-------------------------------------|---------------------------|------|----------------------|------|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Хронично бъбречно заболяване | | | | | 0,427 |
| Не | 124 | 76,1 | 1 | 50,0 | |
| Да | 39 | 23,9 | 1 | 50,0 | |

Таблица 76: Сравнителен анализ на смъртността по хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

| Показател | Останали живи | | Починали | | P |
|-------------------------------------|---------------|------|----------|------|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Хронично бъбречно заболяване | | | | | 0,005 |
| Не | 120 | 78,4 | 4 | 36,4 | |
| Да | 33 | 21,6 | 7 | 63,6 | |

3.7. Хиперурикемия

Резултатите от табл. 77 показват, че двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно по показателя повишени стойности на пикочната киселина. Това позволи обединяването на двете групи за последващите анализи.

На табл. 78-81 се вижда, че няма сигнификантна зависимост между повишените стойности на пикочната киселина и показателите полова принадлежност, МАСЕ, вътреболнична смъртност и смърт при проследяването.

Таблица 77: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по стойности на пикочната киселина

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|---|--------------------------------|------|----------------------------------|------|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Повишени стойности на пикочната киселина | | | | | 0,083 |
| Не | 31 | 56,4 | 30 | 75,0 | |
| Да | 24 | 43,6 | 10 | 25,0 | |

Таблица 78: Сравнителен анализ на двата пола по стойности на пикочната киселина

| Показател | Мъже | | Жени | | P |
|---|------|------|------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Повишени стойности на пикочната киселина | | | | | 0,325 |
| Не | 48 | 67,6 | 13 | 54,2 | |
| Да | 23 | 32,4 | 11 | 45,8 | |

Таблица 79: Сравнителен анализ на имащите и нямащи MACE по стойности на пикочната киселина

| Показател | Без MACE | | С MACE | | P |
|---|----------|------|--------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Повишени стойности на пикочната киселина | | | | | 1,000 |
| Не | 42 | 65,6 | 9 | 64,3 | |
| Да | 22 | 34,4 | 5 | 35,7 | |

Таблица 80: Сравнителен анализ на вътреболничната смъртност по стойности на пикочната киселина

| Показател | Останали живи в болницата | | Починали в болницата | | P |
|---|---------------------------|------|----------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Повишени стойности на пикочната киселина | | | | | 1,000 |
| Не | 60 | 64,5 | 1 | 50,0 | |
| Да | 33 | 35,5 | 1 | 50,0 | |

Таблица 81: Сравнителен анализ на смъртността по стойности на пикочната киселина

| Показател | Останали живи | | Починали | | P |
|---|---------------|------|----------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Повишени стойности на пикочната киселина | | | | | 1,000 |
| Не | 56 | 64,4 | 5 | 62,5 | |
| Да | 31 | 35,6 | 3 | 37,5 | |

VI. Анализ на резултатите

Резултатите от направения до момента анализ показват, че пациентите постъпващи в късната група /след 12 час/ имат съотношение мъже:жени 53:13 или приблизително 4:1. Средната им възраст е $58,00 \pm 13,11$ години. Диабетиците между тях са 36,4%, а имащите ХБЗ – 23,4%. По тези си показатели не се различават статистически значимо от група 1 – реваскулизираните до 12-ти час.

От тях се отличават сигнификантно:

- С по-голям процент на дислипидемията;
- По-висок относителен дял на категорията „Killip I“ на Killip клас;
- Сигнификантно по-високи начални стойности на тропонина, СРК и МВ-фракцията;
- Статистически достоверно по-малък процент на сегмент на засегнат съд проксимална RCA и използване на GPIIb/IIIa инхибитор;
- Статистически значим по-малък среден болничен престой;
- Гранично сигнификантен по-висок процент на сърдечна недостатъчност на I месец от проследяването;
- Гранично сигнификантен по-нисък процент на повишени стойности на пикочната киселина.

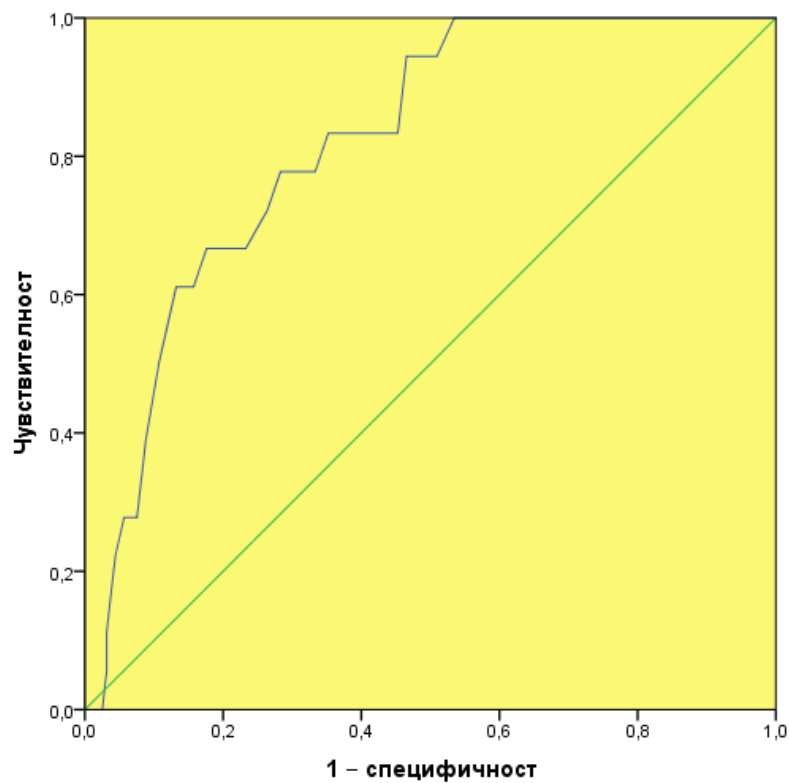
1. Отдиференциране на пациентите с висок риск

За целта бяха проверени всички предполагаеми фактори за общата преживяемост. Сигнификантни се оказаха 9 от тях, а именно:

- Възраст;
- Пол;
- ХБЗ;
- Тютюнопушене;
- Дислипидемия;
- Кардиогенен шок;
- Сърдечен ритъм при постъпване;
- Вид имплантиран интракоронарен стент (BMS или DES)
- Използван антиагрегант в ангиографската зала.

За целта бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware, а количествената оценка на това влияние бе осъществена чрез кокс регресионен анализ.

Тъй като възрастта е количествена променлива, за да се установи дали оказва влияние върху преживяемостта беше приложен ROC curve анализ за търсене на прагови стойности (фиг. 21). Анализът показва, че при прагова стойност ≥ 62 години се осигуряват много добра чувствителност, отлична отрицателна предиктивна стойност, сравнително добри специфичност и прецизност, но ниска отрицателна предиктивна стойност (табл. 82).



Фигура 21: ROC крива на възрастта за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на починали от живи (площ под кривата 0,819, $p < 0,001$)

Таблица 82: Прагова величина на възраста на възрастта и стойности на критериите за валидизация при ограничаването на починалите от живите

| Показател | Прагова величина | Чувствителност (%) | Специфичност (%) | Положителна предиктивна стойност (%) | Отрицателна предиктивна стойност (%) | Прецизност (%) |
|------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|---|---|-----------------------|
| Възраст (години) | ≥ 62 | 83 | 65 | 21 | 97 | 67 |

2. Влияние на възрастта върху преживяемостта

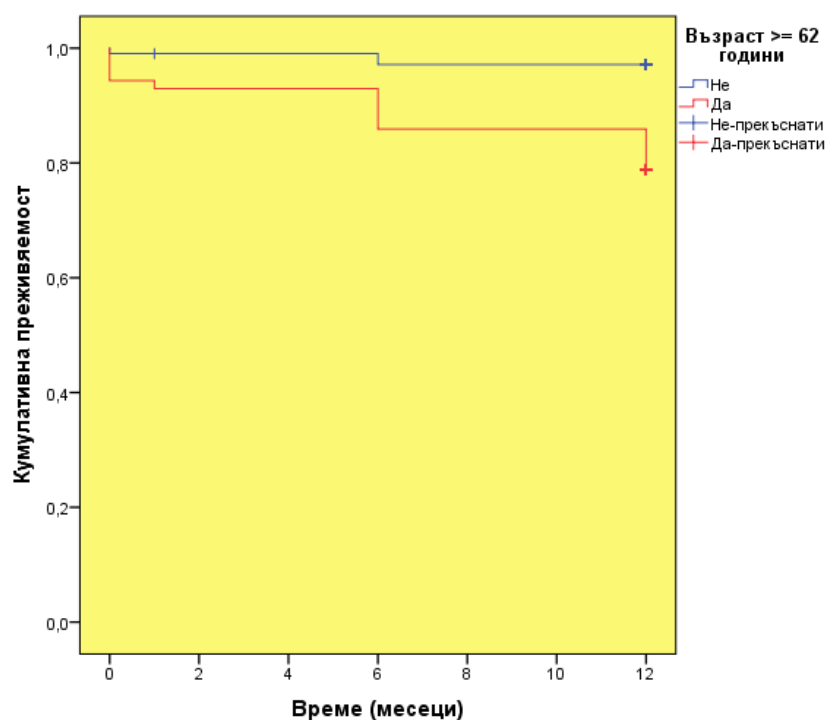
Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер, тестовите Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха сигнификантно по-малка средна преживяемост на пациентите с възраст 62+ години спрямо по-младите (табл. 83).

Таблица 83: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя възраст

| Възраст (години) | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| < 62 | 106 | 3 | 11,77 ^a | 0,14 |
| ≥ 62 | 71 | 15 | 10,75 ^b | 0,40 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 22 се вижда, че преживяемостта на пациентите с възраст 62+ години намалява по-бързо и пада до по-ниски стойности от тази на по-младите пациенти.



Фигура 22: Обща преживяемост според показателя възраст

3. Влияние на половата принадлежност върху преживяемостта

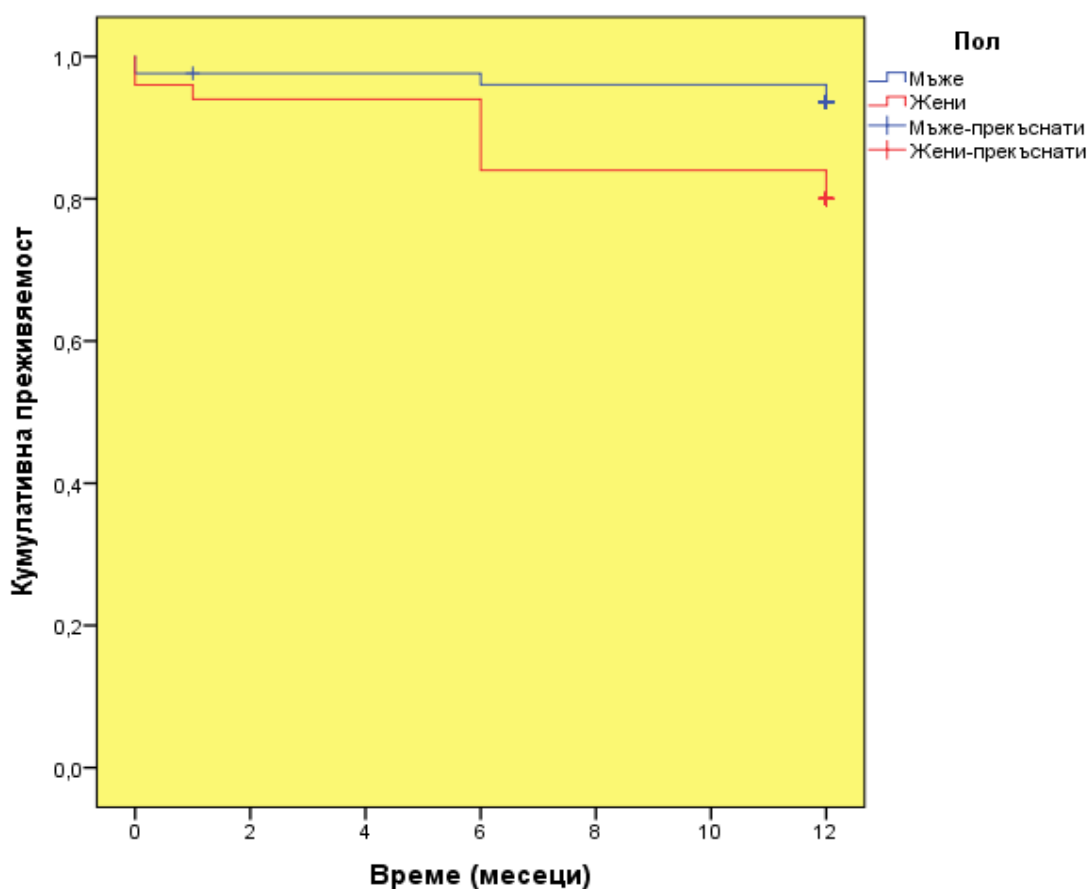
Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер, тестовите Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха статистически значимо по-малка средна преживяемост на жените спрямо тази на мъжете (табл. 84).

Таблица 84: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя пол

| Пол | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Мъже | 127 | 8 | 11,62 ^a | 0,19 |
| Жени | 50 | 10 | 10,70 ^b | 0,47 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 23 се вижда, че преживяемостта на жените намалява по-бързо и пада до по-ниски стойности от тази на мъжете.



Фигура 23: Обща преживяемост според показателя пол

4. Влияние на ХБЗ върху преживяемостта

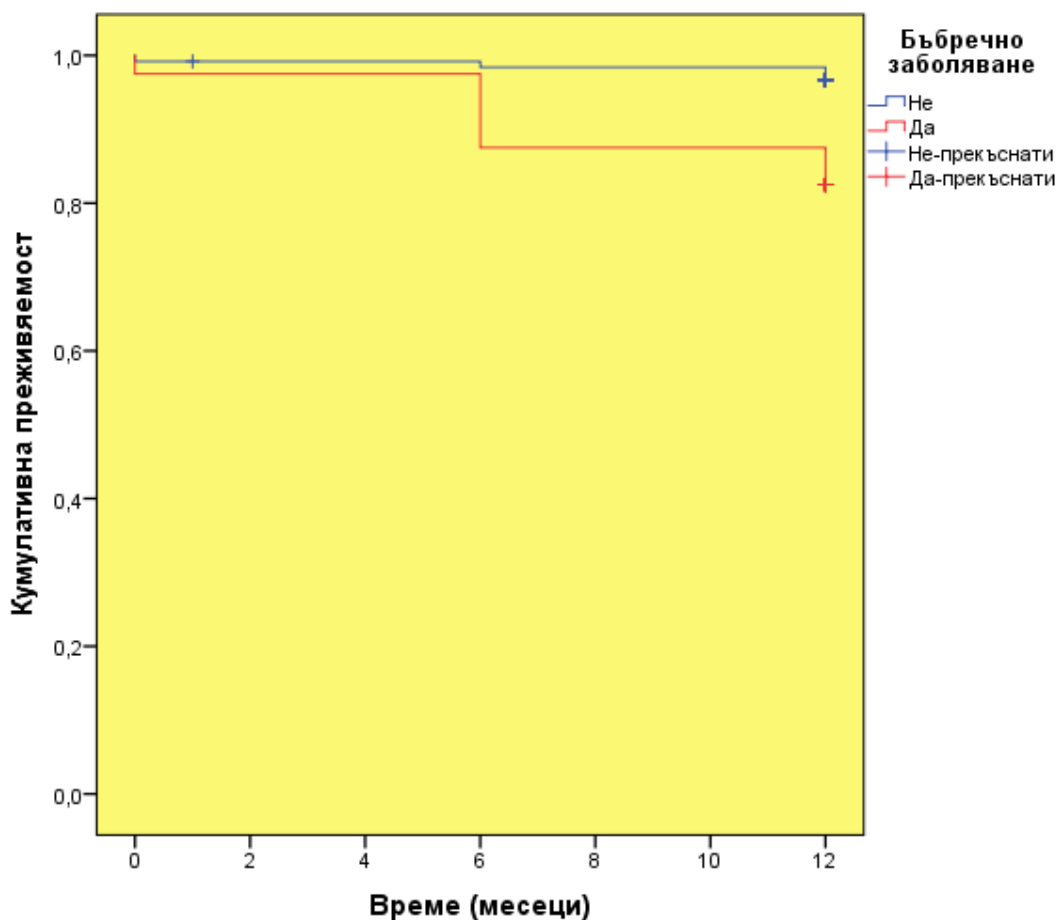
Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер, тестовите Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха сигнификантно по-малка средна преживяемост на пациентите с ХБЗ спрямо нямащите такава (табл. 85).

Таблица 85: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя ХБЗ

| ХБЗ | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|-----|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Не | 124 | 4 | 11,85 ^a | 0,12 |
| Да | 40 | 7 | 11,10 ^b | 0,43 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 24 се вижда, че преживяемостта на пациентите с ХБЗ намалява по-бързо и пада до по-ниски стойности от тази на нямащите това заболяване.



Фигура 24: Обща преживяемост според показателя ХБЗ

5. Влияние на тютюнопушенето върху преживяемостта

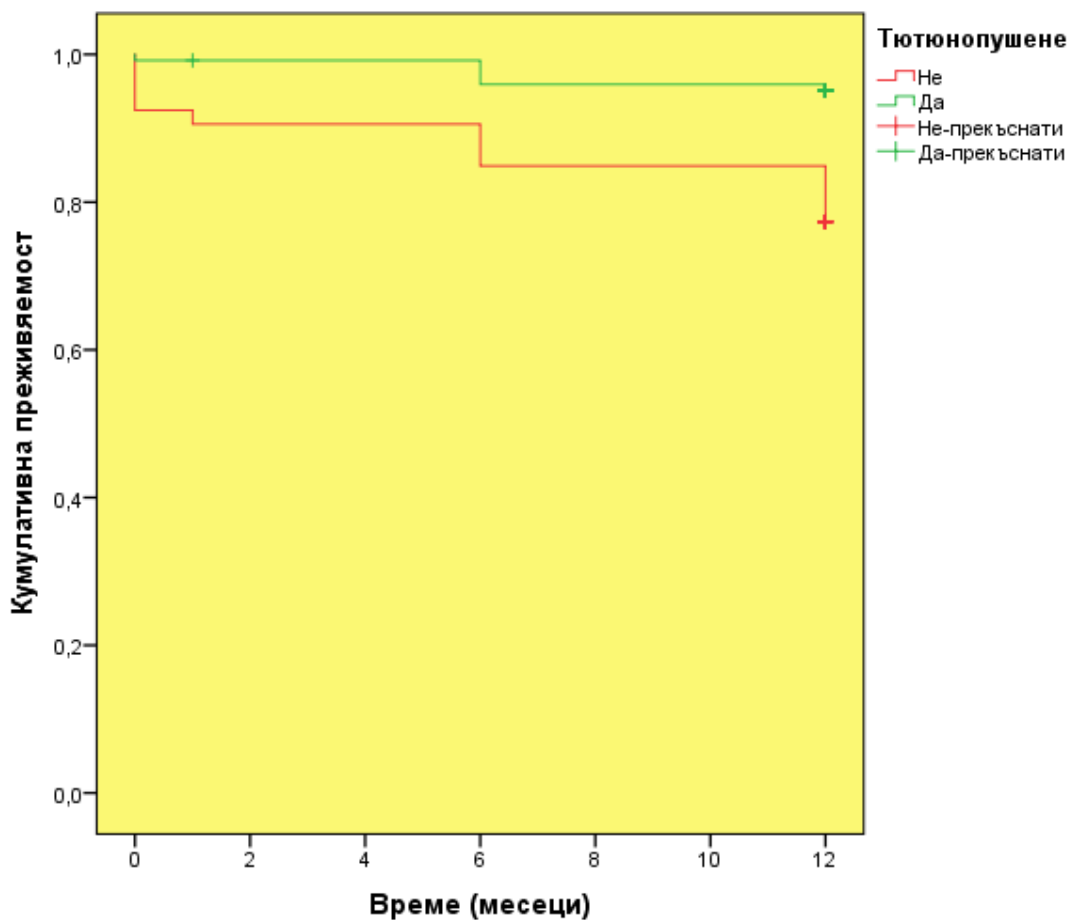
Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер, тестовите Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха статистически значимо по-голяма средна преживяемост на непушачите спрямо тази на пушачите (табл. 86).

Таблица 86: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя тютюнопушене

| Тютюнопушене | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|--------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Не | 53 | 12 | 10,55 ^a | 0,52 |
| Да | 124 | 6 | 11,71 ^b | 0,15 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 25 се вижда, че преживяемостта на непушачите намалява по-бързо и пада до по-ниски стойности от тази на пушачите.



Фигура 25: Обща преживяемост според показателя тютюнопушене

6. Влияние на кардиогенен шок върху преживяемостта

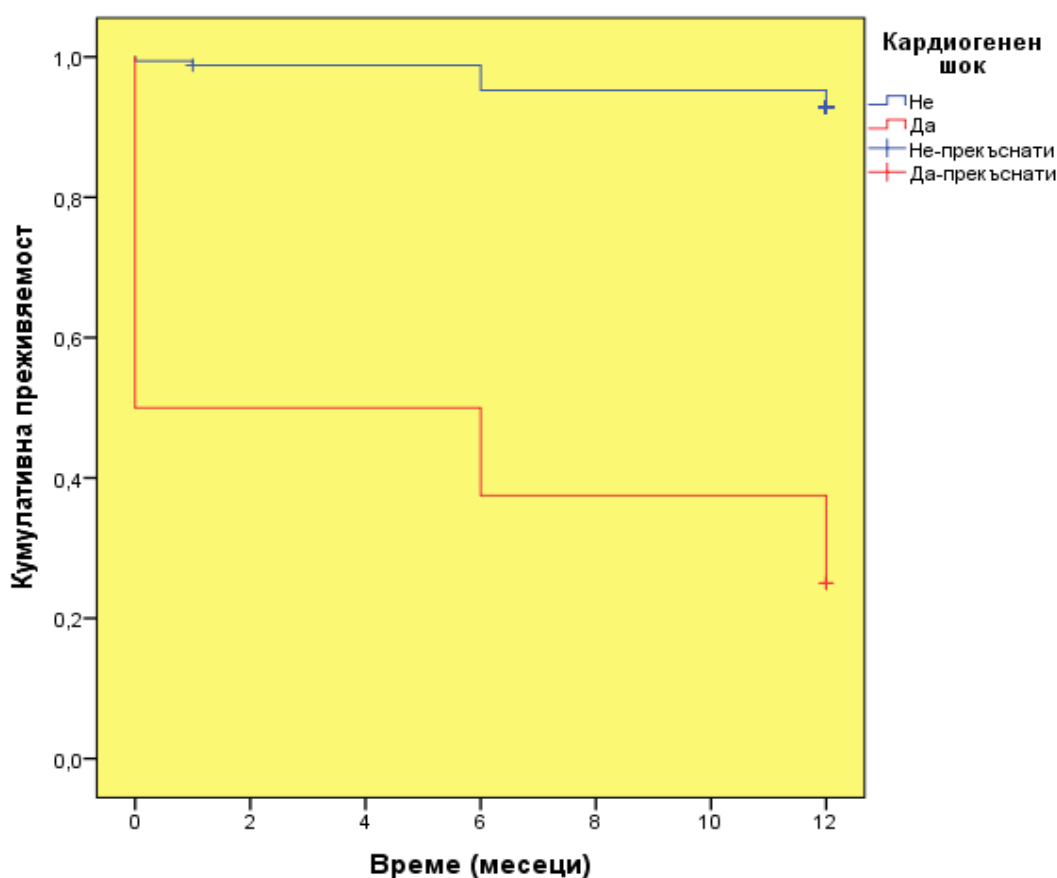
Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер, тестовите Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха сигнификантно по-малка средна преживяемост на пациентите с кардиогенен шок спрямо нямащите такъв (табл. 87).

Таблица 87: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя кардиогенен шок

| Кардиогенен шок | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|-----------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Не | 169 | 12 | 11,65 ^a | 0,13 |
| Да | 8 | 6 | 5,25 ^b | 2,15 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 26 се вижда, че преживяемостта на пациентите с кардиогенен шок намалява по-бързо и пада до значимо по-ниски стойности от тази на нямащите такъв.



Фигура 26: Обща преживяемост според показателя кардиогенен шок

7. Влияние на дислипидемията върху преживяемостта

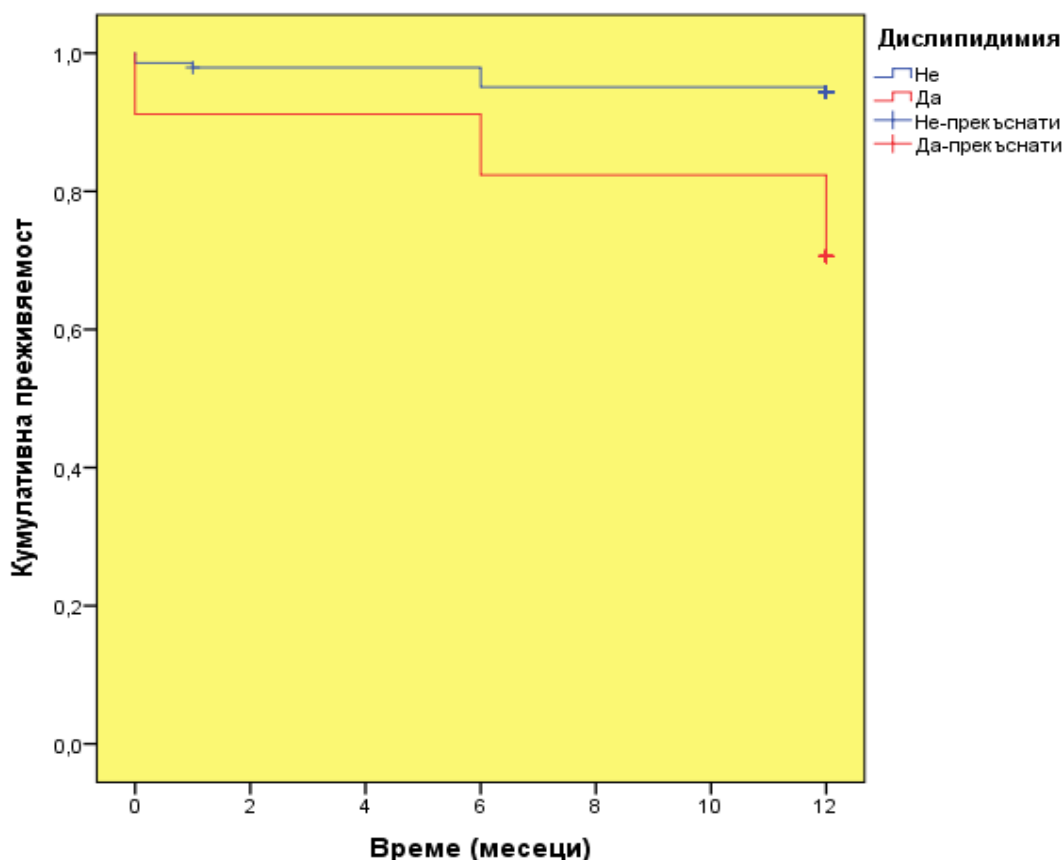
Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер, тестовите Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха статистически значимо по-малка средна преживяемост на имащите дислипидемия спрямо тази на нямащите (табл. 88).

Таблица 88: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя дислипидемия

| Дислипидемия | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|--------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Не | 143 | 8 | 11,59 ^a | 0,17 |
| Да | 34 | 10 | 10,41 ^b | 0,66 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 27 се вижда, че преживяемостта на имащите дислипидемия намалява по-бързо и пада до по-ниски стойности от тази на нямащите.



Фигура 27: Обща преживяемост според показателя дислипидемия

8. Ритъм при постъпване

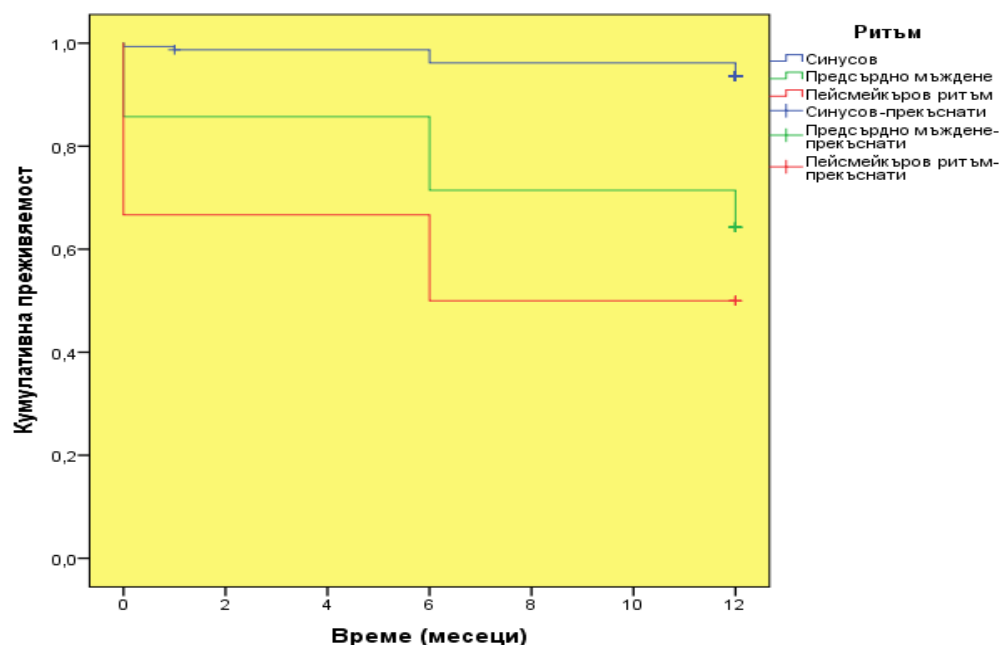
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показва сигнификантно по-висока средна преживяемост на пациентите със синусов ритъм спрямо имащите предсърдно мъждене и пейсмейкъръв ритъм, които не се различават статистически помежду си по този показател (табл. 89).

Таблица 89: Сравнителен анализ на общата преживяемост според фактора ритъм при постъпване

| Ритъм при постъпване | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|----------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Синусов | 157 | 10 | 11,70 ^a | 0,13 |
| Предсърдно мъждене | 14 | 5 | 9,43 ^b | 1,31 |
| Пейсмейкъръв ритъм | 6 | 3 | 7,00 ^b | 2,20 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 28 се вижда, че преживяемостта на пациентите със синусов ритъм пада значително по-бавно от тази на останалите две групи, особено на тези с пейсмейкъръв ритъм.



Фигура 28: Обща преживяемост според фактора ритъм при постъпване

9. Влияние на използваната артерия за достъп върху преживяемостта

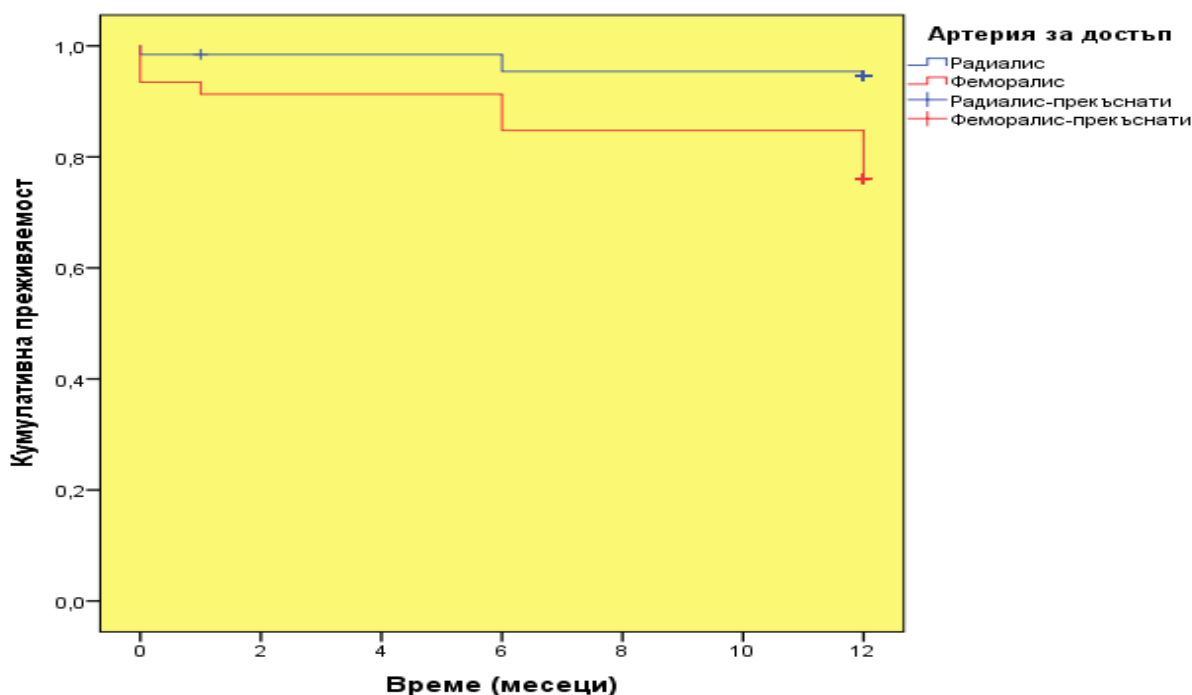
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер не показва сигнификантна значимост по отношение на преживяемост на пациентите, при които е използвана a.radialis спрямо a.femoralis, като тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата няма сигнификантен характер (табл. 90).

Таблица 90: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя артерия за достъп

| Артерия за достъп | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|-------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| a.radialis | 131 | 7 | 11,63 ^a | 0,17 |
| a.femoralis | 46 | 11 | 10,59 ^a | 0,54 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 29 се вижда, че преживяемостта на пациентите с използвана артерия феморалис пада по-бързо от тази на пациентите с използвана артерия радиалис.



Фигура 29: Обща преживяемост според използваната артерия за достъп

10. Влияние на вида на използвания антиагрегант върху преживяемостта

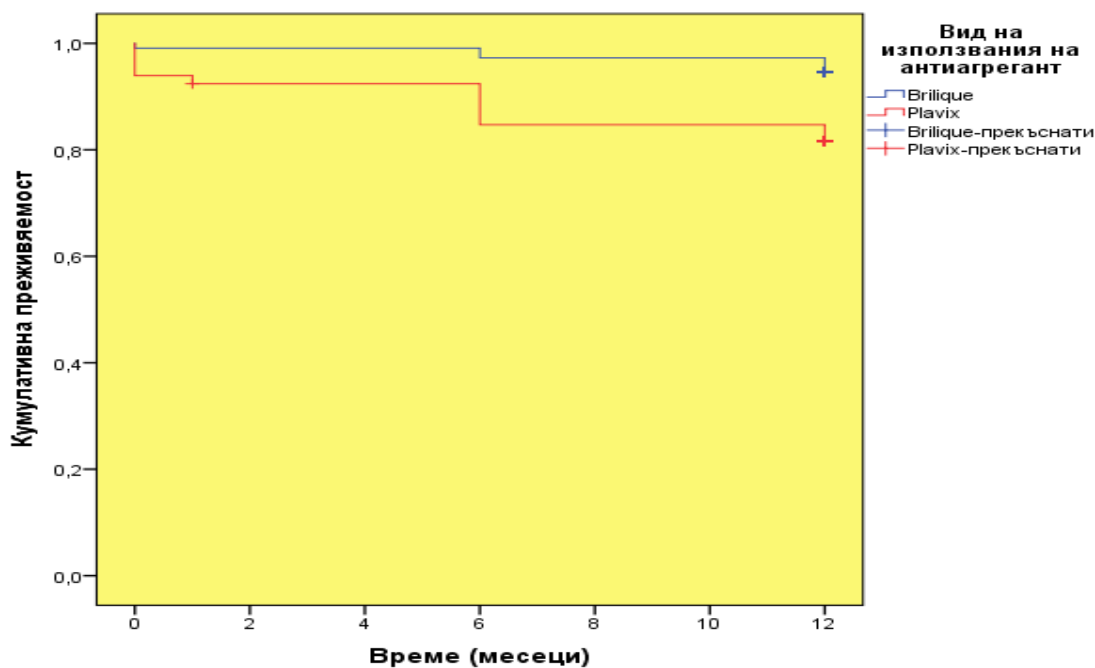
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показва с около 1 месец по-висока преживяемост на пациентите, при които е използван антиагрегант Brilique® спрямо Plavix®, като тестовите Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата има сигнификантен характер (табл. 91).

Таблица 91: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя вид на използвания на антиагрегант

| Вид на използвания на антиагрегант | Брой случаи | Брой събития | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка |
|------------------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Brilique® | 111 | 6 | 11,78 ^a | 0,14 |
| Plavix® | 66 | 12 | 10,64 ^b | 0,44 |

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 30 се вижда, че преживяемостта на пациентите с приложен Plavix пада по-бързо от тази на пациентите с приложен Brilique и достига значимо по-ниска крайна стойност.



Фигура 30: Обща преживяемост според вида на използвания на антиагрегант

11. Кокс-регресионен анализ на сигнификантните фактори за общата преживяемост

За да се направи количествена оценка на сигнификантните фактори за общата преживяемост бе проведен кокс-регресионен анализ. В него участваха установените от предишния анализ сигнификантни фактори: възраст, пол, ХБЗ, тютюнопушене, дислипидемия, кардиогенен шок, сърдечен ритъм при постъпване, артерия на достъпа и използван антиагрегант в ангиографската зала. (табл. 92).

В индивидуален план се вижда, че:

- Пациентите с възраст 62 години и повече имат около 8 пъти по-висок риск за летален изход, отколкото по-младите;
- Спрямо мъжете, жените имат около 3,3 пъти по-висок риск за летален изход;
- Наличието на хронично бъбречно заболяване увеличава леталния риск около 5,7 пъти;
- Дислипидемията увеличава леталния риск около 5,6 пъти;
- С най-голямо влияние върху преживяемостта е кардиогенния шок, който е свързан с около 18 пъти по-висок риск за смъртност;
- Имплантиран интракоронарен стент от вид DES, който намалява рисковото си влияние до около 3,3 пъти;
- Предсърдното мъждене спрямо синусовия ритъм увеличава леталния риск около 6,5 пъти, а пейсмейкървия ритъм – около 11 пъти.

За да се освободим от замъгляващите показатели и се оцени съвместното въздействие на установените сигнификантни фактори, бе приложен множествен бинарен логистичен регресионен анализ. Във финалното уравнението останаха 4 фактори, а именно:

- **Възрастта**, която намали рисковото си въздействие до около 4 пъти;
- **Дислипидемията**, която увеличи рисковото си влияние до около 9,7 пъти;
- **Кардиогенният шок**, който увеличи рисковото си въздействие до около 27 пъти;

- **Импантиран интракоронарен стент от вид DES**, която намали рисковото си влияние до около 3,3 пъти.

Някои от отношенията на рисковете придобиха гранична сигнификантност ($p < 0,1$), но това се дължи на повишените изисквания към обема на извадката при множествения регресионен модел.

12. Прогностични групи

След като бе установено кои са реално действащите фактори върху преживяемостта бяха направени всички комбинации между тях и образувани следните прогностични групи (табл. 93):

1. **Група I (пренебрежимо малък риск)** – при тези пациенти липсват едновременно и четирите рискови категории на селектираните фактори;
2. **Група II (нисък риск)** – решаващото правило е отношението на рисковете (OR) да е под 10. В тази група влизат рисковите категории на селектираните фактори без кардиогенния шок, както и комбинациите между тях с $OR < 10$;
3. **Група III (среден риск)** – решаващото правило е отношението на рисковете (OR) да е между 10 и 20. В тази група влизат комбинациите Възраст 62+ г. *дислипидемия и Възраст 62+ г. * Кардиогенен шок;
4. **Група IV (висок риск)** – решаващото правило е отношението на рисковете (OR) да е над 20. В тази група влизат фактора Кардиогенен шок и комбинациите Дислипидемия*Кардиогенен шок и Възраст 62+ г. *дислипидемия*Кардиогенен шок.

Трябва да се отбележи, че установените рискови фактори влизат в взаимодействие (interaction) помежду си, което в някои случаи отслабва съвместното им действие (например при комбинацията Кардиогенен шок*BMS – при липса на взаимодействие отношението на шансовете би трябвало да е около 30, а в действителност е само 5,5) или пък го засилва (например при комбинацията Дислипидемия *Кардиогенен шок – OR би трябвало да е около 36, а в действителност е 58).

Таблица 92: Отношение на рисковете и 95% ДИ на установените сигнификантните фактори за общата преживяемост

| Показател | Сравнение | Индивидуално | | | | | | Груново | | |
|-----------------------|------------------------------|--------------|---------------|---------------|--------|--------|---------------|---------------|--------|--|
| | | OR | 95% CI | | P | OR | 95% CI | | P | |
| | | | Долна граница | Горна граница | | | Долна граница | Горна граница | | |
| Възраст | 62+ / под 62 | 7,893 | 2,285 | 27,268 | 0,001 | 4,047 | 0,850 | 19,275 | 0,079 | |
| Пол | Жени / мъже | 3,330 | 1,314 | 8,440 | 0,011 | | | | | |
| ХВЗ | Да / не | 5,670 | 1,659 | 19,374 | 0,006 | | | | | |
| Тютюнопушене | Да / не | 0,200 | 0,075 | 0,532 | 0,001 | | | | | |
| Дислипидемия | Да / не | 5,623 | 2,219 | 14,253 | <0,001 | 9,693 | 1,908 | 49,248 | 0,006 | |
| Кардиогенен шок | Да / не | 18,095 | 6,689 | 48,950 | <0,001 | 26,895 | 4,238 | 170,671 | <0,001 | |
| Ритъм при постъпване | Предсърдно мъждене / синусов | 6,470 | 2,209 | 18,952 | 0,001 | | | | | |
| | Пейсмейкър / синусов | 11,025 | 3,019 | 40,265 | <0,001 | | | | | |
| Вид имплантиран стент | BMS / DES | 4,752 | 1,842 | 12,261 | 0,001 | 3,295 | 0,937 | 11,589 | 0,063 | |
| Антиагрегант | Plavix® / Brilique® | 3,644 | 1,367 | 9,713 | 0,010 | | | | | |

Таблица 93: Прогностични групи на пациентите с МИ за летален изход според факторите за обща преживяемост

| Пренебрежимо малък риск | Нисък риск | | | Среден риск | | | Висок риск | | |
|--|---|-------|--------|------------------------------------|--------|--------|---|--------|--------|
| | Фактори | OR | P | Фактори | OR | P | Фактори | OR | P |
| Възраст под 62 г. *Без дислипидемия *Без кардиогенен шок *DES | Дислипидемия* BMS | 3,158 | <0,001 | Възраст 62+ г.* дислипидемия | 11,363 | <0,001 | Кардиогенен шок | 26,895 | <0,001 |
| | BMS | 3,295 | 0,063 | Възраст 62+ г.* Кардиогенен шок | 17,756 | <0,001 | Дислипидемия *Кардиогенен шок | 58,333 | <0,001 |
| | Възраст 62+ г.* BMS | 3,813 | <0,001 | | | | Възраст 62+ г. *Дислипидемия *Кардиогенен шок | 58,333 | <0,001 |
| | Възраст 62+ г. | 4,047 | 0,079 | | | | | | |
| | Възраст 62+ г.* дислипидемия*BMS | 4,157 | <0,001 | | | | | | |
| | Кардиогенен шок*BMS | 5,519 | <0,001 | | | | | | |
| | Дислипидемия* Кардиогенен шок* BMS | 8,521 | <0,001 | | | | | | |
| | Възраст62+г.* Дислипидемия* Кардиогенен шок* BMS | 8,521 | <0,001 | | | | | | |
| | Дислипидемия | 9,693 | 0,006 | | | | | | |

13. Анализ на двете изследвани групи по МАСЕ

На табл. 94 се вижда, че няма сигнификантно различие на имащите МАСЕ в двете изследвани групи според времето на реваскуларизация.

Таблица 94: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по МАСЕ

| Показател | Реваскуларизирани до 12-ти час | | Реваскуларизирани след 12-ти час | | P |
|-------------|--------------------------------|------|----------------------------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| МАСЕ | | | | | 1,000 |
| Не | 67 | 80,7 | 42 | 82,4 | |
| Да | 16 | 19,3 | 9 | 17,6 | |

VII. Обсъждане

Сравнителна клинична и ангиографска характеристика на пациентите с ОМИ със ST-T елевация и едноклонова КБ според времето на реваскуларизация.

В настоящото проучване участват общо 178 пациента с остър миокарден инфаркт със ST-T елевация и едноклонова коронарна болест, разделени в две групи според времето на болковата симптоматика и реваскуларизацията на таргетния коронарен съд – I-ва група- реваскуларизирани пациенти до 12 час от болковата симптоматика /112 пациента/ и II-ра група - реваскуларизирани пациенти след 12-ти до 72-ри час /66 пациента/. Средната възраст на изследвания контингент пациенти е 59,79±13,29 години в диапазона 32-95 години. От тях 128 (71,9%) са мъже и 50 (28,1%) жени. Възрастовата група с най-голяма численост (38 пациента) при мъжете е 50-59 години, следвана от 60-69 години с 32 пациента, а с най-малка (5 пациента) – 80-89 години. При жените с най-голяма численост (15 пациента) е възрастова група 70-79 години, следвана от 60-69 години с 13 пациента, а с най-малка (1 пациент) 30-39 години. Сравнителният анализ не показва статистически значими различия по отношение на възраст, пол, предшестваш аортно-коронарен байпас, предшестваш стар миокарден инфаркт и преживян исхемичен мозъчен инсулт.

По отношение на рисковите фактори за исхемична болест на сърцето (артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, затлъстяване) не се наблюдава сигнификантни разлики между двете изследвани групи. Двете групи се различават статистически единствено по рисковия фактор дислипидемия. Визираният показател е със сигнификантно по-висок относителен дял в групата на реваскуларизирани пациенти след 12-ти час.

Сравнителният анализ на пациентите от двете групи не показва значима разлика по отношение на засегнатия коронарен съд. В първа група по голямо е отношението на пациентите представили се с долен и долен и деснокамерен инфаркт сравнени с пациентите постъпили с преден МИ, а във втора група – се наблюдава обратната зависимост, постъпили са повече пациенти с преден МИ, отколкото с долен и долен и деснокамерен инфаркт. По отношение на засегнатият коронарен съд с по-голям процент в първа група е пълната или субтотална оклузия на RCA (дясна коронарна артерия) – 55 пациента от тази на LAD (предна десцендентна коронарна артерия) – 40 пациента. Във втора група се наблюдава обратната зависимост – при 31 пациента имаме засягане на LAD и при 23 пациента се наблюдава засягане на RCA.

По отношение на съдовият достъп за извършване на коронарната интервенция – (радиален или феморален) по-голям процент от пациентите в двете групи се използва радиалния достъп. В 74% (83 пациента) от първа група е извършена интервенцията през a.radialis и при 26% (29 пациента) през a.femoralis, а във втора група - 74% (49 пациента) през a.radialis и 26% (17 пациента) през a.femoralis.

По отношение на балонната предилатация двете основни изследвани групи не се различават сигнификантно. Тази закономерност се наблюдава и при пациентите, при които е извършена тромбаспирация.

В двете проследени групи по-голям е процентът на имплантиран медикамент-излъчващ стент (DES) спрямо имплантацията на “гол” метален стент (BMS). В първа група DES е поставен при 66 пациента (62%), а BMS – при 40 пациента (38%). В групата с късна реваскуларизация DES е имплантиран при 37 пациента (59%), а BMS – при 26 пациента (41%). Сравнителната оценка на броя на имплантираните стентове в група I и група II не показва статистически значима разлика. В двете групи с DES са стентирани сигнификантно по-голям

брой пациенти, при които таргетен сегмент са остеопротоксимален и среден сегмент на LAD, както и остеопротоксимален сегмент на RCA. Пациентите реваскуларизирани до 12-час от болковата симптоматика по отношение на сегмент на засегнатата коронарна артерия с най-голям процент са протоксимален и среден сегмент на RCA и протоксимален сегмент на LAD, а при късно реваскуларизираните пациенти по-голям процент се наблюдава при засягане на среден сегмент на RCA и протоксимален сегмент на LAD. По отношение на тотална спрямо субтотална оклузия на коронарните артерии и в двете групи по-голяма честота се наблюдава на 100% оклузия на инфаркт-зависимата артерия.

Сравнителната оценка на характеристиките на стента в двете проучвани групи не показва статистически значима разлика по отношение на средната дължина на стента – в първа група 3.36mm спрямо средна дължина на стента във втора група 3,31mm. В двете проследявани групи с най-голям процент са имплантирани стентове с диаметър 3,5mm – 45 пациента /43%/ при I-ва група спрямо 26 пациента /41%/ при II-ра група, следвани от стентове с диаметър 3mm – 41 пациента /39%/ спрямо 22 пациента /35%/. Значително по-малък е процента пациенти с имплантация на стент под 3 mm. Стентове с размер 4 mm са имплантирани при пациенти със засягане преди всичко на остеопротоксимален сегмент на RCA – 16 пациента /15%/ в I-ва група и 8 пациента /12%/ във II-ра група. Не се установи статистически значима разлика по отношение на средното налягане на инфлация на балона на стента и при двете групи е 14 атм.

По отношение на използването на GPIIb/IIIa инхибитор е значително по-голяма при реваскуларизираните пациенти до 12-ти час спрямо късно реваскуларизираните пациенти .

Непосредствен процедурен резултат и честота на ранните леки и тежки усложнения в двете групи.

Процедурният успех в групата с ранна реваскуларизация е 99%, а във втора група /късна реваскуларизация/ - 98%.

Като ранни леки усложнения след първична ангиопластика се приемат : поп Q-миокарден инфаркт, коронарна дисекация без нарушение на артериалния кръвоток, по- и slow reflow феномен на кръвотока, дистална емболизация и фрагментация на тромботичната материя, ритъмно-проводни нарушения и периферни усложнения, предимно кървене от артериалния достъп. Като ранни

тежки усложнения се включват: остра тромбоза на стента, реМИ или Q-МИ, аортокоронарен байпас по спешност, вътреболнична смъртност. В рамките на болничния престой при 2 пациента от I-ва група се наблюдава ретромбоза на стентирания съд, при които се е наложила повторна интервенция с осъществяване на балонна ангиопластика. No reflow феномен се наблюдава при 4-ри пациента от II-ра група преодолян след интракоронарна инфузия на вазодилататор. При 1 пациент от групата с късна реваascularизация е разгърната клиника на исхемичен мозъчен инсулт верифициран с компютър-томографско изследване. По отношение на вътреболничното кървене /кървене от пункционното място с хематом и гастроинтестинално кървене/ се наблюдава в I-ва група 5 пациента спрямо 0 пациента от II-ра група.

Трябва да се отбележи, че броят на пациентите с потиснати помпени показатели на лява камера $ФИЛК \leq 35\%$ за първа група е 9 пациента, а за втора група – 8 пациента, както и броят на случаите постъпващи с Killip III-IV клас съответно за I-ва група е 11 пациента, а за II-ра група – 7 пациента. С клиника на разгърнат кардиогенен шок (Killip IV клас) се наблюдават 7 пациента в първа група и 1 пациент във втора група.

При всички пациенти е осъществено насищане с антиагрегант непосредствено преди и/или по време на процедурата. Според действащите световни препоръки се използва насищане с тикагрелор 180мг с поддържаща доза от 2x90 мг дневно, Клопидогрел 600мг с поддържаща доза от 75 мг дневно. В изследваната популация пациенти при нито един не е използван празугрел. В двете групи с по-голям процент на използваемост е тикагрелор – I-ва група 69 пациента /62%/, а във втора група – 42 пациента /64%/, съответно пациентите на клопидогрел – I-ва група-43 пациента /38%/ и II-ра група-24 пациента /36%/.

Въведената анатомична класификация на коронарните лезии от Европейското и Американското кардиологично дружество определя като усложнени стенози, при които се наблюдава множество натрупване в съдовата стена на калций, наличие на интракоронарен тромб, ерозия или руптура на атеросклеротичната плака, бифуркационни лезии, тортуозни и извити коронарни съдове, дълга и ексцентрична стеноза, дължина на стенозата повече от 20 мм. При тези пациенти се наблюдава по-висок риск от интрапроцедурни усложнения предвид анатомичните характеристики на артериалните съдове. В

нашето проучване в двете групи пациенти прави впечатление, че при пациентите над 70 годишна възраст преобладават В2-тип стеноза. Сравнително малък е броят на пациентите, при които се наблюдава остра тромбоза на аортоостиален сегмент на RCA, както и при един пациент имаме засягане на ствола на лява коронарна артерия. При 43 пациента /24,1%/ от цялата статистическа извадка се наблюдава изразена калцификация на коронарните съдове, което предполага и по-висок процент на перипроцедурните усложнения. Предилатация с балонен катетър на инфаркт-зависимата артерия е извършена при 81 пациента /46%/, съответно в I-ва група – 48 пациента /48%/ и във II-ра група – 33 пациента /52%/. Тромбаспирация с евакуиране на тромботична материя е използвана при общо 76 пациента /43%/, като методика преобладава преди всичко в първа група – 56 пациента /50%/ и във втора група при 25 пациента /38%/. Предпочитана методика е директното стентирание при реканализация на коронарния съд с цел избягване на травма от балонния катетър. При имплантацията на стентовете и в двете групи е използвано високо налягане при раздуване на балона за оптимално разгъване на основана на интракоронарния стент, постигане на ТІМІ-III кръвоток и възможно най-минимална остатъчна луменна стеноза.

В двете проследявани групи се наблюдава малък процент на ятрогенна дисекация след имплантация на стент в коронарния съд без нарушаване на дисталния кръвоток. В първа група при 6 пациента /5,4%/ се наблюдава дисекация под дисталния полюс на стента, при които е имплантиран и допълнителен стент предвид нарушаване на кръвотока и опасността от компромитиране на крайния резултат. При 11 пациента /9,8%/ от първа група се наложи имплантиране на втори стент поради по-дългата таргетна лезия и несъответствието на диаметъра в проксималната и дисталната част на стенозата. Във втора група не се наблюдава ятрогенна дисекация, но при 9 пациента /13,6%/ е имплантиран втори стент поради по-дълга лезия. При 2 пациента /1,8%/ от I-ва група се наблюдава остра тромбоза на стентирания участък, при които е осъществена балонна ангиопластика с балон за високо налягане и възстановен ТІМІ-III кръвоток. Съдова увреда /ятрогенна дисекация/ от водещия катетър не се наблюдава в двете групи, както и перфорация /руптура/ на коронарен съд. Малък е процентът на пациентите в двете групи, при които

имаме дефрагментация на тромботичната материя и емболизация в дистални отдели и малки разклонения на коронарните съдове. Всичко това се дължи според нас на опита и техническите умения на оператора, както и на използването на неагресивни коронарни дилатационни водачи и водещи катетри.

Най-често е използван 6F водещ катетър като само при 1,8% от пациентите е използван 5F водещ катетър. При 131 пациента /74%/ е използван радиален достъп, а при останалите феморален достъп. При 134 пациента /75%/ е използван GPIIb/IIIa инхибитор /Integrillin/, което е свързано и с по-големия процент на периферни и хеморагични усложнения при пациентите от двете проучвани групи. Честотата на периферните съдови усложнения, наличие на хематом на пункционното място е по-висока при пациенти с наднормено телесно тегло, обезитет, използване на катетри с по-голям френч, както и преди всичко при женския пол, при които се наблюдават по-грацилни съдове. (Argulian et al, AmJCardiol 2006; 98:48). Неоклозивна ятрогенна коронарна дисекация при поддържане на нормален дистален кръвоток в коронарния съд заздравява в първите седмици след дехоспитализацията на пациентите, което се потвърждава от нашето наблюдение върху изследваната популация.

Сериозно перипроцедурно усложнение е перфорация на коронарна артерия водеща до хемодинамично значим перикарден излив и разгръщане на клинична картина на перикардна тампонада. Среща се при несъобразяване на диаметъра на имплантирания стент с реалния диаметър на коронарната артерия или при прекомерно раздуване на високи атмосфери на катетърния балон за постдилатация. При двете групи пациенти не се наблюдава този вид усложнение.

Оклузията /ретромбозата/ на стентирания инфаркт-зависим съд – остра /процедурна/ и подостра /до 30-тия ден/ е друго сериозно усложнение на перкутанната интервенция. С въвеждане на стентове от висока генерация, с подобряване на платформата на стента, усъвършенстване на техниките на стентирание и съвременната антиагрегантна терапия този вид усложнения са със значително по-малък процент. С навлизането на стентовете, честотата на това усложнение е намалена от 5-10% при балонните ангиопластики до 1-2% по данни на Seshardi et al. По отношение на подострите тромбози честотата според

редица мета-анализи е под 1% . В нашето проучване при 2 пациента /1,8%/ е наблюдавана остра тромбоза на стентирания участък, която е била разрешена чрез използване на балонни катетри за високо налягане.

Вътреболнична смъртност се наблюдава при общо 5 пациента /2,8%/ като в I-ва група са 4 пациента /3,6%/, а във втора група – 1 пациент /1,5%/. Като причина за леталния изход е при 1 пациент полиорганна недостатъчност, при 1 пациент – исхемичен мозъчен инсулт и останалите 3 пациенти данни за кървене /гастроинтестинално и на пункционно място на съдовия достъп/.

От съществено значение за добрият постпроцедурен резултат, освен наличните нови стентове и технологии, имат опита и организацията на целия екип в ангиографската зала.

Сравнителен анализ и оценка на късните усложнения /миокарден инфаркт, тромбоза, стент рестеноза, повторна перкутанна реваascularизация, аорто-коронарен байпас, смърт/ след клинично и ангиографско проследяване.

Двете групи пациенти I-ва група /ранна реваascularизация/ - 112 пациента и II-ра група /късна реваascularизация/ - 66 пациента са проследени за период от 12 месеца по отношение на прояви на сърдечна недостатъчност, ангина пекторис, ехокардиографски показатели /ФИЛК, ТДО,ТСО/, проведени редица велоергометрични тестове и оценка на функционален капацитет. Чрез телефонно интервю от самите пациенти или близките са анализирани и оценени общо 169 пациента за период от 12 до 36 месеца по отношение на показателите прояви на сърдечна недостатъчност, повторни коронарни интервенции, сърдечна и несърдечна смърт, оценка на функционален капацитет. По повод на възобновена стенакардна симптоматика е осъществена реСКАГ при общо 30 пациента /16,9%/ - 18 пациента /10%/ от I-ва група и 12 пациента /6,9%/ от групата с късна реваascularизация. При сравнително малък брой от пациентите е извършена повторна перкутанна коронарна интервенция – общо 13 пациента /7,3%/ - в I-ва група – 7 пациента /4%/ и II-ра група – 6 пациента /3,3%/. При по-голям брой от пациентите с повторна реваascularизация е бил имплантиран BMS, съответно 9 пациента /5,1%/ с имплантиран BMS срещу 4 пациента /2,2%/ с имплантиран DES. Не се открива сигнификантна разлика по отношение на броя на повторните реваascularизации на коронарните артерии между двете

групи пациенти. В първа група имаме 1 пациент с осъществен планов CABG – 0,9%, а във втора група при 2 пациента е осъществена оперативна реваскуларизация на миокарда- 3,3%. Общата смъртност при проследяването е 18 пациента /10%/ , като от тях вътреболнична смъртност е регистрирана при 5 пациента /2,8%/. При останалите 13 пациента /7,3%/ от несърдечна смърт /неоплазма, мозъчен инсулт, пътно транспортно произшествие/ са починали – 11 пациента /6,2%/, а другите 2 пациента /1%/ от инфаркт на миокарда.

Оптимален ангиографски резултат след имплантация на интракоронарен стент се определя при наличие на минимална остатъчна стеноза на лумена на коронарната артерия. Според световните препоръки оптимално стентирание имаме при резидуална стеноза под 20%. От съществено значение за крайния ангиографски резултат е налягането на раздуване на балона монтиран върху стента. При високи налягания на отваряне на стента може да се наблюдава съдова увреда, дисекация и дори руптура на коронарната артерия. Стентът е необходимо да се имплантира с препоръчително налягане в диапазон 14 атмосфери, максимално до 1 атмосфери, за да прилепи напълно по ендотелната повърхност на съда. При необходимост да се осъществи и постдилатация с балони за високо налягане като размера на балона да е с 0,5 мм по-голям от размера на имплантирания стент. Според световните стандарти при стентирание на дълги участъци е необходимо да се осъществи и проксимална оптимизация в началото на стентирания участък с размер на балона с 0,5 мм по-голям от изходния размер на стента. По-ниско налягане в границите 10-12 атмосфери се препоръчва, когато се наблюдава значителна разлика в диаметрите на проксималния и дистален сегмент на стентирания участък като винаги се завършва процедурата с проксимална оптимизация в началото на стента с балон с 0,5 мм по-голям. В нашето проучване се установява при 5 пациенти /2,8%/ късна инстент тромбоза като при всички пациенти е имплантиран DES. Според нашите наблюдения основна причина за стент-тромбозата е недиагностицирана проксимална или дистална дисекация, малък диаметър на стента и значителна дължина на стентирания участък. Рискът от стент-тромбозата значително се повишава при по-възрастни пациенти и при наличие на левокамерна систолна дисфункция. Като обобщение в литературата рискови фактори за стент-тромбозата са изброени: наличие на остатъчна дисекация или тромб, малък

диаметър на имплантирания стент, малък калибър на съда, no-reflow или slow-reflow феномен, голяма дължина на стентирания участък, по-възрастни пациенти, левокамерна систолна дисфункция, неоптимално и непълно разгъване на стента, неадекватна антикоагулация и антиагрегация. [200,201]

VIII. Изводи

1. Първичната ангиопластика на пациенти с ОМИ със ST-T елевация и едноклонова коронарна болест води до висока едномесечна преживяемост - 96.6%, 6-месечна - 92.6% и едногодишна – 89.9% без статистически значима разлика в двете групи. Смъртността до 6-ти месец е общо 7.5% –/13 пациента/ и 3.1% /5 пациента/ за период 6-12 месец;
2. Интервенционалното лечение при STEMI не води до статистически значима динамика на теледиастолния обем на лява камера, но се установява сигнификантно понижение на телесистолния обем на ЛК от I и до XII месец спрямо този при постъпването, като средните стойности при проследяването не се различават статистически значимо помежду си. Установи се сигнификантно повишение на ФИ на ЛК от I и до XII месец спрямо тази при постъпването, като средните стойности при проследяването не се различават статистически достоверно помежду си;
3. Фракцията на изтласкване на лява камера при постъпване в болницата има прагова стойност $\leq 52\%$. При тази величина се осигуряват много добра чувствителност и отрицателна предиктивна стойност, но ниски специфичност и прецизност;
4. Реваскуларизацията води до трайно повишение на стойностите на ФИ на лява камера. Установи се сигнификантно по-високи стойности спрямо началните във всеки момент на проследяването и липса на статистически значима разлика между стойностите на ФИ на ЛК след изписването;
5. TIMI-кръвоток на инфаркт-зависимата артерия пряко колерира с ФИ на лява камера. При пациентите с TIMI-I кръвоток на инфаркт-свързаната артерия са със сигнификантно по-висок среден процент на ФИ;
6. Тромбаспирацията няма статистически достоверно влияние върху преживяемостта на изследваната извадка пациенти;

7. Възрастта над 62 години и женския пол са рискови фактори по показател преживяемост;
8. Имплантирането на BMS води до значимо по висок процент на MACE спрямо имплантирането на DES;
9. Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), дислипидемията и кардиогенния шок са независими предиктори за преживяемост при пациентите в двете изследвани групи;
10. Синусовият ритъм е предиктор за по-висока преживяемост спрямо имащите предсърдно мъждене и пейсмейкъръв ритъм;
11. Времето на ревакуларизация не оказва сигнификантно влияние върху честотата на MACE в двете изследвани групи.

IX. ПРИНОСИ

1. За първи път в България е проведено проспективно проучване на ревакуларизираните пациенти с остър миокарден инфаркт със ST-T елевация и едноклонова коронарна болест след 12 час от ангинозната симптоматика; (оригинален принос)
2. За първи път в България е проведено сравнително проучване на честотата на процедурния успех, ранните и късните усложнения при ревакуларизираните пациенти след 12 час от болковата симптоматика; (потвърдителен принос)
3. Потвърждава се по-малкия дял на ранните и късни MACE и починали пациенти, при които е имплантиран медикамент-излъчващ стент; (потвърдителен принос)
4. Изграден е модел на високорисковия пациент включващ възраст, пол, хронично бъбречно заболяване, тютюнопушене, дислипидемия, кардиогенен шок, сърдечен ритъм при постъпване, вид имплантиран стент и използван антиагрегант, с пряко отоношение към преживяемостта. (научно-практически принос)
5. Доказва се, че успешната реканализация на инфаркт-свързаната артерия при късно хоспитализираните пациенти има позитивен ефект върху сегментната и контрактилна функция на лява камера, което води до

- подобряване качеството на живот на пациентите и до увеличаване на преживяемостта; (потвърдителен принос)
6. Доказва се, че късната реканализация на напълно запушената инфаркт-свързана артерия предотвратява левокамерното моделиране, съхранява левокамерната помпена функция, намалява честотата на МАСЕ, сърдечно-съдовата смъртност и повторните рехоспитализации по отношение на сърдечната недостатъчност. (потвърдителен и научно-практически принос)
 7. Доказва се, че интервенционалното лечение с имплантиране на DES превъзхожда BMS по показател преживяемост. (потвърдителен принос)

Публикации във връзка с дисертационния труд

1. П.Кръстев, Хр.Ангелов, Ф.Абединов, П.Николов, Д.Трендафилова, Ю.Джоргова и Г.Начев. Руптура на коронарна артерия в условията на ОМИ със ST-T елевация при възрастен пациент. Медицински преглед, 54, 2018, №1:65-69;
2. П.Кръстев, Д.Трендафилова и Ю.Джоргова. Спонтанна дисекция на коронарна артерия – рядък случай при миокарден инфаркт. Българска кардиология, XXIII, 2017, бр.3: 80;
3. Plamen Krastev, Violeta Groudeva, Filip Abedinov, Peter Nikolov, Hristo Angelov, Iliyan Petrov. Early versus late primary percutaneous coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction and single vessel coronary disease – factors for overall patients survival rate. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences. Current impact factor-0.251 (под печат)

Научни съобщения на конгреси и симпозиуми

Пл. Кръстев, Д.Трендафилова, Ю. Джоргова. Късна реперфузия при пациенти с ОМИ със ST-T елевация и едноклонова коронарна болест. VIII-ми Национален конгрес по интервенционална кардиология. Българска кардиология 2017, том XXIII, бр.3; П-17.

Пл. Кръстев, Д.Трендафилова, Ю. Джоргова. Спонтанна дисекция на коронарна артерия – рядък случай на миокарден инфаркт. VIII-ми Национален конгрес по интервенционална кардиология. Българска кардиология 2017, том XXIII, бр.3; П-5.

Пл. Кръстев, Д.Трендафилова, Ю. Джоргова. Остър миокарден инфаркт при HIV позитивен пациент. VIII-ми Национален конгрес по интервенционална кардиология. Българска кардиология 2017, том XXIII, бр.3; П-11.

Библиография:

- [1]. David J. Wheatley et al. Surgery of coronary artery disease. 2004 Second edition.
- [2]. Keely E.C., J.A.Boura, C.L.Grines. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9351), 13–20.
- [3]. Nallamothu B.K., E. Bradley, H. Krumholz. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(16), 1631–1638.
- [4]. Thygesen K., J. Alpert, A. Jaffe et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012; 126(16):2020-35.
- [5]. Kouchoukos N.T. et al. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. 2012, Vol. I. 4th edition.
- [6]. Yusuf S., S. Reddy, S. Ôunpuu, S. Anand. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001, 104: 2746-2753.
- [7]. WHO. Atlas of Heart Disease and Stroke. WHO, Geneva, 2004: 18-19.
- [8]. Armstrong A., B. Duncan, M. Oliver, D. Julian, K. Donald, M. Fulton et al. Natural history of acute coronary attacks: a community study. *Br Heart J* 1972; 34: 67-80.
- [9]. Tunstall-Pedoe H., K. Kuulasmaa, P. Amouyel, D. Arveier, A.M. Rajakangas, A. Pajak. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA registration project: registration procedures, event rates and case fatality rates in 30 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation* 1994; 90:583-612
- [10]. Fox K., D.Cokkinos, J. Deckers et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21:1440-9.
- [11]. Mann D., D. Zipes, P. Libby, R. Bonow. Braunwald's Heart disease 7th edition: 2005; 924-928; 1243-1246.
- [12]. Ross R., J. Glomset. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science* 1973; 180:1332.
- [13]. Ross R., J. Glomset. The pathogenesis of atherosclerosis. *N. Engl.J.Med.* 1976; 295:369.
- [14]. Ross R., L. Harker. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976; 293:2094.

- [15]. Wissler R. W., D. Vesselinovitch, G. Getz. Abnormalities of the arterial wall and its metabolism in atherogenesis. *Prog. Cardiovasc.* 1976; 18:341.
- [16]. Reico-Mayoral A., J. Mason, J. Kaski et al. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *European Heart J* 2009; 30:1837-1843.
- [17]. Ross, R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- [18]. Glass, CK., J. Witztum. Atherosclerosis: The Road Ahead. *Cell* 2001; 104:503-516.
- [19]. Serebruany V., A. Glassman, A. Malinin et al. Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: Evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:563.
- [20]. Michell D., K. Andrews, K. Woollard et al. Imaging leukocyte adhesion to the vascular endothelium at high intraluminal pressure. *J Vis Exp.* 2011;(54).
- [21]. Maggio A., N. Farpour-Lambert, F. Montecucco et al. Elevated E-selectin and diastolic blood pressure in diabetic children. *Eur J Clin Invest.* 2011; 11:1365-1375.
- [22]. Binder F., B. Ernst. E- and P-selectin: differences, similarities and implications for the design of P-selectin antagonists. *Chimia (Aarau).* 2011; 65(4):210-3.
- [23]. Xia Z.Y., H. Yang, H.Q. Qu et al. Expression of P-selectin, von Willebrand and endothelin-1 after carotid artery stenting. *Vasa.* 2011; 40(3):199-204.
- [24]. Wang Y., X. Wang, M. Sun et al. NF- κ B activity-dependent P-selectin involved in ox-LDL-induced foam cell formation in U937 cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 411(3):543-8.
- [25]. Sun G., J. Pan, K. Liu et al. Molecular cloning and expression analysis of P-selectin glycoprotein ligand-1 from zebrafish (*Danio rerio*). *Fish Physiol Biochem.* 2012 ;38(2):555-64.
- [26]. Westmuckett A., K.Thacker, K.Moore. Tyrosine sulfation of native mouse Psgl-1 is required for optimal leukocyte rolling on P-selectin in vivo. *PLoS One.* 2011; 6(5).
- [27]. Gao J., D. Zhang, X. Yang et al. Lysophosphatidic Acid and Lovastatin Might Protect Kidney in Renal I/R Injury by Downregulating MCP-1 in Rat. *Ren Fail.* 2011; 33(8):805-10.

- [28]. Gorący J., I. Gorący, K. Safranow et al. Lack of association of interleukin-1 gene cluster polymorphisms with angiographically documented coronary artery disease: demonstration of association with hypertension in the Polish population. *Arch Med Res.* 2011; 42(5):426-32.
- [29]. Yao K., H. Lu, R. Huang, S. Zhang et al. Changes of dendritic cells and fractalkine in type 2 diabetic patients with unstable angina pectoris: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10:50.
- [30]. Kanellakis P., T.Dinh, A. Agrotis et al. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells suppress cardiac fibrosis in the hypertensive heart. *J Hypertens.* 2011; 29(9):1820-8.
- [31]. Maganto-García E., M.Tarrio, N. Grabié et al. Dynamic changes in regulatory T cells are linked to levels of diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation.* 2011; 124(2):185-95.
- [32]. Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83:361–366.
- [33]. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365–372.
- [34]. Fitzgerald D.J., L. Roy, F. Catella, G. FitzGerald. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315:983–989.
- [35]. Hansson G.K., P. Libby, U. Schonbeck, Z. Yan. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91:281–291.
- [36]. Rioufol G., G. Finet, I. Ginon et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106:804–808.
- [37]. Ardissino D., P. Merlini, R. Ariens et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349:769–771.
- [38]. Liuzzo G., L. Biasucci, J. Gallimore et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417–424.
- [39]. Fichtlscherer S., S. Breuer, A. Zeiher. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the ‘vulnerable’ patient. *Circulation* 2004; 110:1926–1932.

- [40]. Schachinger V., M. Britten, A. Zeiher. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899–1906
- [41]. Лозанов Б.. Диабетна кардиомиопатия - патогенетични и клинични аспекти. *Ендокринология*. 2012; №3, 167-173.
- [42]. Pennathur S., J. Wagner, C. Leeuwenburgh, K. Litwak, J. Heinecke. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. *J. Clin. Invest.*, 2001;107:853–860.
- [43]. Brownlee M.. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005; 54:1615–1625.
- [44]. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001;414:813–820.
- [45]. Nature Publishing Group. <http://www.nature.com/focus/metabsyn/index.html>. Metabolic syndrome.
- [46]. Cooke J., P. Tsao. Go with the flow. *Circulation*, 2001;103:2773–2775.
- [47]. Григоров Мл., М. Цекова, И. Узунангелов. Остър коронарен синдром. *Медицински преглед*, 42, 2006, №2, 5-47.
- [48]. Di Pasquale G., C. Rapezzi, S. Urbinati. Update on lipids, inflammation, thrombosis, and atheromatous plaque instability. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2010;11:1-5.
- [49]. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005;352:1685–1695.
- [50]. Libby P., F. Crea. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *European Heart Journal*, 2010;31(7):777-83.
- [51]. Kaski J., M. Chester, L. Chen, D. Katritsis. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995; 92: 2058–2065.
- [52]. Rouan G., T. Lee, E. Cook et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64:1087–1092.

- [53]. Apple F., M. Murakami, L. Pearce, C. Herzog. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106(23):2941-5.
- [54]. James S., B. Lindahl, A. Siegbahn et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275–281.
- [55]. Masoudi F., M. Plomondon, D. Magid et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147:623–629.
- [56]. Myers G., N. Rifai, R. Tracy et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation*. 2004;110(25): 545-9.
- [57]. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
- [58]. Bassuk Sh., N. Rifai, P. Ridker. High sensitive C-reactive proteinb: clinical importance. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2004; 29: 439-493.
- [59]. Gavin J., P. Ridker. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *Journal of American College of Cardiology*, 2003;41;37-42.
- [60]. Liuzzo G, L. Biasucci, J. Gallimore, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994; 331(7):417-24.
- [61]. Ferreirós E., C. Boissonnet, R. Pizarro et al. Independent Prognostic Value of Elevated C-Reactive Protein in Unstable Angina. *Circulation*.1999;100:1958-1963.
- [62]. Morrow D. et al. C-Reactive Protein Is a Potent Predictor of Mortality Independently of and in Combination With Troponin T in Acute Coronary Syndromes: A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31:1460-1465.
- [63]. James S. et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(6):916-24.

- [64]. Heeschen C., C. Hamm, J. Bruemmer et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35(6):1535-42.
- [65]. Lindahl B., H. Toss, A. Siegbahn, P. Venge, L. Wallentin. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000; 343(16):1139-47.
- [66]. Oltrona L. et al. Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004; 148:405-15.
- [67]. Anzai T., T. Yoshikawa, H. Shiraki et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation.* 1997; 96:778-84.
- [68]. Ridker P. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005; 352:20-8.
- [69]. Bodi V., J. Sanchis, A. Llacer et al. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2005; 149:268-274.
- [70]. Cequeria M.D. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic Imaging of the heart. *Circulation* 2002; 105: 539-42.
- [71]. Steg P., S. James , D. Atar et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2569-619.
- [72]. Uren N., P. Yock, P. Fitzgerald. Intravascular Ultrasound image interpretation: Normal arteries, abnormal vessels, and atheroma types pre- and post-intervention. In Siegel R ed. *Intravascular Ultrasound Imaging in Coronary Artery Disease.* 1998; 19-37.
- [73]. Mintz G., A. Maehara, A. Bui et al. Multiple versus single coronary plaque ruptures detected by intravascular ultrasound in stable and unstable angina pectoris and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91:1333.

- [74]. Fearon W., B. Bornschein, P. Tonino et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) Study Investigators. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*. 2010; 122(24):2545-50.
- [75]. Bouma B., G. Tearney, H. Yabushita et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2003; 89: 317-321.
- [76]. Tearney G., I. Jang, D. Kang et al. Porcine coronary artery imaging in vivo by optical coherence tomography. *Acta Cardiol* 2000; 55: 233-7.
- [77]. Tearney G., S. Waxman, M. Shishkov et al. Three- dimensional Coronary artery Microscopy by Intracoronary Optical Frequency Domain Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2008; 1: 752-61.
- [78]. Johansen O., K. Birkeland, E. Brustad, E. Aaser, A. Lindahl, R. Midha, T. Ueland, P. Aukrust, L.Gullestad. Undiagnosed dysglycaemia and inflammation in cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36(8):544-51.
- [79]. Monnier L., E. Mas, C. Ginet, F. Michel, L. Villon, J. Cristol, C. Colette. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2006; 295:1681–1687.
- [80]. Montiero S., N. Antonio, F. Goncalves, P. Montiero, L. Providencial. Glycemia at admission: the metabolic echocardiography in acute coronary syndrome patients. *European Society of Cardiology Prevention and Rehabilitation* 2009;16:164-168.
- [81]. Grundy S., B. Brewer, J. Cleeman, J. Cleeman, S. Smith, C. Lenfant. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*, 2004;109:433-438.
- [82]. Kelly T., L. Bazzano, V. Fonseca, T. Thethi, K. Reynolds, J. He. Systematic Review: Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann. Intern. Med.*, 2009;151:394-403.
- [83]. Hajer G., T. Van Haeften, F. Visseren. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart Journal*, 2008; 29: 2959–2971.
- [84]. Jain S., D. Nagi, B. Slavin, P. Lumb, J. Yudkin. Insulin therapy in type 2 diabetic subjectssuppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and

- proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med.*, 1993;10: 27–32.
- [85]. Oliver M., L. Opie. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet*, 1994;343:155–158.
- [86]. Davi G., I. Catalano, M. Averna, A. Notarbartolo, A. Strano, G. Ciabattone, C. Patrono. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N. Engl J. Med.* 1990; 322:1769–1774.
- [87]. Williams S., A. Goldfine, F. Timimi, H. Ting, M. Roddy, D. Simonson, M. Creager. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*, 1998;97:1695–1701.
- [88]. Milionis H., K. Kalantzi, A. Papathanasiou, A. Kosovitsas, M. Doumas, J. Goudevenos. Metabolic syndrome and risk of acute coronary syndromes in patients younger than 45 years of age. *Coronary Artery Disease*, 2007;18:247-252.
- [89]. Ravnskov U., P. Rosch, M. Sutter. Should we lower cholesterol as much as possible? *BMJ*, 2006;332:1330–1332.
- [90]. Schwartz G., A. Olsson, M. Szarek, W. Sasiela. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome: an analysis of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) trial. *Diabetes Care*, 2005;28(10): 2508-13.
- [91]. Nakatani D., Y. Sakata, H. Sato, H. Mizuno, M. Shimizu, S. Suna, H. Ito, Y. Koretsune, A. Hirayama, M. Hori, Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Clinical impact of metabolic syndrome and its additive effect with smoking on subsequent cardiac events after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2007;99:885–889.
- [92]. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199–226.
- [93]. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909-2945.
- [94]. Lubsen J, J. Tijssen. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland

- Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60:18A–25A.
- [95]. Yusuf S, J. Wittes, L. Friedman. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;260: 2259–2263.
- [96]. Kaplan K, R. Davison, M. Parker et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51:694–698.
- [97]. Curfman G., J. Heinsimer, E. Lozner et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1983; 67:276–282.
- [98]. Khan M. Calcium antagonists. *Cardiac drug Therapy, Seventh Edition*. 2007; 67-80.
- [99]. Opie L., B. Gersh. *Drugs for the heart*. 8-th edition.2013.
- [100]. Yusuf S, R. Peto, J. Lewis, R. Collins, P. Sleight. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985; 27(5):335-71.
- [101]. Gottlieb S., R. McCarter, R. Vogel. Effect of Beta-Blockade on Mortality among High-Risk and Low-Risk Patients after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:489-497.
- [102]. Danish Study Group. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 66(21):331-401.
- [103]. Pepine C., G. Faich, R. Makuch. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol*. 1998; 21(9):633-41.
- [104]. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988 ;319(7):385-92.
- [105]. Boden W., W. van Gilst, R. Scheldewaert et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet*. 2000 May 20;355(9217):1751-1756.

- [106]. Jollis J., R. Simpson, M. Chowdhury et al. Calcium channel blockers and mortality in elderly patients with myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1999;159(19):2341-8.
- [107]. Dagenais G., J. Pogue, K. Fox et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368:581-8.
- [108]. Danchin N., M. Cucherat, C. Thuillez et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:787-96.
- [109]. Yusuf S., K. Teo, J. Pogue et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
- [110]. Law M., N.Wald, A. Rudnicka. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003, 326:1423
- [111]. Cannon C., E. Braunwald, C. McCabe et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
- [112]. Hulten E., J. Jackson, K. Douglas et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:1814-21.
- [113]. Pitt B., F.Zannad, W.Remme et al. RALES Study Group. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
- [114]. Pitt B., W. Remme, F. Zannad et al. EPHEsus Study Group. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21.
- [115]. Theroux P., H. Ouimet, J. McCans et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-1111.
- [116]. Xiao Z., P. Theroux. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97:251-6.
- [117]. Вътрешни болести Том II. Под редакцията на проф. К. Чернев. 2003.

- [118]. Warkentin T., M. Levine, J. Hirsh et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330–5.
- [119]. Collet J., G. Montalescot, L. Lison et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103:658–63.
- [120]. Кардиология под редакцията на акад. Д-р И. Томов. Том II. 2007.
- [121]. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 429–438.
- [122]. Bittl J., B. Chaitman, F. Feit et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142:952–959.
- [123]. Lincoff A., J. Bittl, R. Harrington et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/ IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289:853–863.
- [124]. Lincoff A., N. Kleiman, D. Kereiakes et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292:696–703.
- [125]. Silber S., P. Albertsson, F. Aviles et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804–847.
- [126]. Dang C., V. Durkalski, J. Nappi. Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2006; 26:461–468.
- [127]. Lubenow N., A. Greinacher. Drugs for the prevention and treatment of thrombosis in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1:429–443.

- [128]. Warkentin T Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. *Thromb Res* 2003; 110:73–82.
- [129]. Ansell J., J. Hirsh, L. Poller et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP, Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:204S–233S.
- [130]. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res.* 2004 ;61(3):498-511.
- [131]. Fitzgerald D., L. Roy, F. Catella, G. FitzGerald. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med.* 1986 ;315(16):983-9.
- [132]. Hart R., A. Leonard, R. Talbert et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy.* 2003 ;23(5):579-84.
- [133]. Gules S., C. Ozdol, K. Vurgun et al. The effect of high -dose aspirin pretreatment on the incidence of necrosis following elective coronary stenting. *Atherosclerosis* 2008;197,171-176.
- [134]. Quinn M., H. Aronow, R. Califf et al. Aspirin dose and six-month outcome after an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004 ;43(6):972-8.
- [135]. Kong D., V. Hasselblad, D. Kandzari, L. Newby, R. Califf. Seeking the optimal aspirin dose in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2002 ;90(6):622-5.
- [136]. Lewis H., J. Davis, D. Archibald G et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1983;309(7):396-403.
- [137]. Cairns J., M. Gent, J .Singer, K. Finnie et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985; 313(22):1369-75.
- [138]. Thérroux P., H. Ouimet, J. McCans et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988 ;319(17):1105-11.
- [139]. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet.* 1990; 336(8719):827-30.
- [140]. Wallentin L. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: Long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. The Research Group on

Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;18,1587-1593.

- [141]. Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1964-77.
- [142]. Price M., J. Coleman, S. Steinhubl et al. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2006 ;98(5):681-4.
- [143]. Paikin J., J. Eikelboom, J. Cairns, J. Hirsh. New antithrombotic agents--insights from clinical trials. *Nat Rev Cardiol.* 2010 ;7(9):498-509.
- [144]. von Beckerath N., D. Taubert, G. Pogatsa-Murray, E. Schömig, A. Kastrati, A. Schömig. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation.* 2005 ;112(19):2946-50.
- [145]. Verstuyft C., T. Simon, R. Kim. Personalized medicine and antiplatelet therapy: ready for prime time? *Eur Heart J.* 2009; 30(16):1943-63.
- [146]. Neubauer H., A. Mügge. Thienopyridines and statins: assessing a potential drug-drug interaction. *Curr Pharm Des.* 2006;12(10):1271-80.
- [147]. Ho P., T. Maddox, L. Wang et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009 ;301(9):937-44.
- [148]. Angiolillo D., S. Suryadevara, P. Capranzano, T. Bass. Prasugrel: a novel platelet ADP P2Y₁₂ receptor antagonist. A review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 ;9(16):2893-900.
- [149]. Chadi D., B. Hanna, S. Abu-Fadel. A New Era for Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Med Sci* 2010;340:407-411.
- [150]. Payne C., Y. Li, D. Small et al. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50(5):555-62.
- [151]. Ernest C., D. Small, S. Rohatagi et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with

- stable coronary artery disease. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2008 ;35(6):593-618.
- [152]. Wallentin L., C. Varenhorst, S. James et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2008 ;29(1):21-30.
- [153]. Jernberg T., C. Payne, K. Winters et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1166-73.
- [154]. Varenhorst C., S. James, D. Erlinge et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009 ;30(14):1744-52.
- [155]. Sorich M., A. Vitry, M. Ward et al. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost.* 2010 ;8(8):1678-84.
- [156]. Wiviott S., E. Braunwald, C. McCabe et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357:2001–15.
- [157]. Husted S., H. Emanuelsson, S. Heptinstall et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* 2006 ;27(9):1038-47.
- [158]. van Giezen J., R.Humphries. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y₁₂ antagonists. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(2):195-204.
- [159]. Gurbel P., D. Kereiakes, U. Tantry. Ticagrelor for the treatment of arterial thrombosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 ;11(13):2251-9.
- [160]. Wallentin L., R. Becker, A. Budaj et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045–57.
- [161]. James S., M.Roe, C. Cannon et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342:d3527.

- [162]. Husted S., H.Emanuelsson, S.Heptinstall et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* 2006; 27(9):1038-47.
- [163]. Cannon C., S. Husted, R. Harrington et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(19):1844-51.
- [164]. Fugate S., L. Cudd. Cangrelor for treatment of coronary thrombosis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(5):925-30.
- [165]. Oestreich J. Elinogrel, a reversible P2Y12 receptor antagonist for the treatment of acute coronary syndrome and prevention of secondary thrombotic events. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010 ;11(3):340-8.
- [166]. Michelson A. New P2Y12 antagonists. *Curr Opin Hematol.* 2009 ;16(5):371-7.
- [167]. Pham S., P. Phuong-Chi, P. Phuong-Mai et al. Antithrombotic strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Drug Des Devel Ther.* 2010; 4: 203–220.
- [168]. Topol E., T. Byzova, E. Plow. Platelet GP IIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353:227–31.
- [169]. Reverter T., S. Béguin, H. Kessels et al. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. Potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and "clinical restenosis". *J Clin Invest.* 1996; 98(3): 863–874.
- [170]. Hartman G., M. Egbertson, W. Halczenko et al. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 1. Discovery and design of exosite inhibitors. *J Med Chem.* 1992; 35(24):4640-2.
- [171]. Madan M., S. Berkowitz. Understanding thrombocytopenia and antigenicity with glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Am Heart J.* 1999 ;138(4 Pt 2):317-26.
- [172]. Kereiakes D., N. Kleiman et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:536-542.

- [173]. Bougie D., P. Wilker, E. Wuitschick D et al. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatide is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. *Blood*. 2002;100(6):2071-6.
- [174]. Alton K., T. Kosoglou, S. Baker et al. Disposition of ¹⁴C-eptifibatide after intravenous administration to healthy men. *Clin Ther* 1998;20:307-323.
- [175]. Tardiff B., L. Jennings, R. Harrington et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of eptifibatide in patients with acute coronary syndromes: prospective analysis from PURSUIT. *Circulation* 2001;104:399-405.
- [176]. Thiemann D., J. Coresh, W. Oetgen, N. Powe. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999; 340(21):1640–1648.
- [177]. West R., B. Cattle, M. Bouyssie, I. Squire, M. de Belder, K. Fox et al. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. *Eur Heart J* 2011;32(6):706–711.
- [178]. Schomig A., J. Mehilli, D. Antoniucci, G. Ndrepepa, C. Markwardt, F. Di Pede et al. Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(23):2865–2872.
- [179]. Ndrepepa G, A. Kastrati, J. Mehilli, D. Antoniucci, A. Schomig. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009;301(5):487–488.
- [180]. Hochman J., G. Lamas, C. Buller et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355(23):2395–2407.
- [181]. Menon V., C. Pearte, C. Buller, P. Steg et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009; 30(2):183–191.
- [182]. Ioannidis J., D. Kastritsis. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;154(6):1065–1071.
- [183]. Windecker S., P. Kolh, F. Alfonso et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of

the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35(37):2541–2619.

- [184]. Gierlotka M., M. Gasior, K. Wilczek, M. Hawranek et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011; 107(4):501–508.
- [185]. Busk M., A. Kaltoft, S. Nielsen, M. Bottcher, M. Rehling, L. Thuesen, H. Botker et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J* 2009;30(11):1322–1330.
- [186]. McDermott K., C. Maynard, R. Trivedi et al. Factors associated with presenting > 12 hours after symptom onset of acute myocardial infarction among Veteran men. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 82.
- [187]. Schömig A., J. Mehilli, D. Antoniucci et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2865–2872.
- [188]. Schömig A., G. Ndrepepa, A. Kastrati et al. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1900–1907.
- [189]. Sawyer D., J. Loscalzo. Myocardial hibernation: restorative or preterminal sleep? *Circulation* 2002; 105: 1517–1519.
- [190]. Sim D., M. Jeong, Y. Ahn et al. Benefit of percutaneous coronary intervention in early latecomers with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1275–1281.
- [191]. Abbate A., G. Biondi-Zoccai, D. Appleton et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:956-64.

- [192]. Hira R., C. Moore, H. Huang et al. T wave inversions in leads with ST elevations in patients with acute anterior ST elevation myocardial infarction is associated with patency of the infarct. *J Electrocardiol.* 2014; 47:472-7.
- [193]. Kim C., E. Braunwald. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium: the open artery hypothesis. *Circulation.* 1993; 88:2426–2436.
- [194]. Abbate A., G. Biondi-Zoccai, A. Baldi et al. The ‘openartery hypothesis’: new clinical and pathophysiologic insights. *Cardiology.* 2003;100:196–206.
- [195]. Schömig A., J. Mehilli, D. Antoniucci et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:2865–2872.
- [196]. Abbate A., R. Bussani, G. Biondi-Zoccai et al. Infarct-related artery occlusion, tissue markers of ischaemia, and increased apoptosis in the peri-infarct viable myocardium. *Eur Heart J.* 2005; 26:2039–2045.
- [197]. Prech M., S. Grajek, A. Marszalek et al. Chronic infarct-related artery occlusion is associated with a reduction in capillary density: effects on infarct healing. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8:373–380.
- [198]. Stone G., A. Maehara, A. Lansky et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 364(3):226-35.
- [199]. Генчев Г., Л. Георгиева, П. Димитров. Измерители на здравето и болестта, в “Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства”. София, Делфи 2002, 37-62.
- [200]. Leon M., D. Baim, J. Popma et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339(23):1665-71.
- [201]. Cheneau E., L. Leborgne, G. Mintz et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2003; 108:43-7.