

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СОФИЯ

Катедра по сърдечно-съдова хирургия

и инвазивна кардиология

Ръководител: Проф. д-р Димитър Петков, д.м.н.

---

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

Д-р Ива Николаева Димитрова

## Автореферат

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

**Научен ръководител:**

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

София, 2024

Дисертационният труд е написан на 222 страници, включващи 43 таблици и 9 фигури. Библиографията съдържа 240 заглавия, от които 7 на кирилица.

Дисертационният труд е преминал успешно процедура относно готовността за защита на заседание на **Катедра по сърдечно-съдова хирургия и инвазивна кардиология** при Медицински Факултет, Медицински Университет – София и е насрочен за защита на 05.03.2024 г. в Аула «Проф. д-р Александър Чирков» на УМБАЛ «Св. Екатерина»-София, бул. Пенчо Славейков 52А пред **научно жури** в състав:

- 1. Проф. д-р Юлия Борисова Македонска (Джоргова), дм- вътрешен член за МУ – София, пенсиониран преподавател по-малко от пет години от академичния състав на Катедра по сърдечно-съдова хирургия и инвазивна кардиология на Медицински факултет при МУ-София**
- 2. Проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм - вътрешен член за МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на Медицински факултет при МУ-София**
- 3. Проф. д-р Мария Христова Миланова, дмн – външен член за МУ София, УМБАЛ по спешна медицина «Н. И. Пирогов»**
- 4. Проф. Д-р Елина Георгиева Балтаджиева-Трендафилова, дм-външен член за МУ-София, МБАЛ Национална кардиологична болница**
- 5. Проф. Д-р Мария Петкова Токмакова, дм-външен член за МУ-София, Медицински университет-Пловдив**

**Резервни членове:**

- 1. Проф. д-р Емил Иванов Манов, дм- вътрешен резервен член за МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на Медицински факултет при МУ-София**
- 2. Доц. д-р Валери Любенов Гелев, дм - външен резервен член за МУ – София, Аджибадем Сити Клиник болница Токуда**

Материалите по защитата са публикувани в интернет страницата на МУ–София.

## Съдържание

I. Въведение	4
II. Обобщение на данните от литературата	6
III. Цел и задачи	8
IV. Материал и методи	11
V. Собствени резултати	25
VI. Обсъждане	65
VII. Изводи	102
VIII. Приноси	106
IX. Списък на публикации и съобщения	108

## Използвани съкращения и означения:

### Български език:

АСЕ инхибитор - ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор

АРБ - ангиотензин II рецепторен блокер

АХ - артериална хипертония

ВСС - внезапна сърдечна смърт

ДКБ - двуклонова коронарна болест

ЕКБ - едноклонова коронарна болест

ЕКБ - едноклонова коронарна болест

ЕКГ- електрокардиограма

ЗД - захарен диабет

ИБС- исхемична болест на сърцето

КАБ- коронарна артериална болест

КМ - камерно мъждене

КТ - камерна тахикардия

МиИ - митрална инсуфициенция

МКБ - многоклонова коронарна болест

НАП - нестабилна ангина пекторис

ОКС - остър коронарен синдром

ОМИ - остър миокарден инфаркт

ОХ - общ холестерол

ПМ - предсърдно мъждене

РФ - рисков фактор

СЗО - Световна здравна организация

СКАГ - селективна коронарна ангиография

СН - сърдечна недостатъчност

ССЗ - сърдечно-съдови заболявания

ТГ - триглицериди

ТКБ - триклонова коронарна болест

ФИЛК - фракция на изтласкване на лява камера

ХБН - хронична бъбречна недостатъчност

ЯМР - ядреномагнитен резонанс

## АНГЛИЙСКИ ЕЗИК:

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

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

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

Младите пациенти обичайно имат традиционните за исхемична болест на сърцето (ИБС) рискови фактори (РФ), но в същото време имат уникален рисков профил. Rubin и Borden (2012) считат, че при младите пациенти със сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) преобладаващи РФ са мъжкия пол, тютюнопушенето, затлъстяването и положителната фамилна анамнеза. Chen и съавт. (2013) подчертават висока честота на дислипидемия при пациенти с ОМИ под 45г. Въпреки относително благоприятната прогноза при млади индивиди модификацията на РФ е от съществено значение. Лечението на младите пациенти с МИ би трябва да се базира на съвременните препоръки, включително гайдлайн-основана медикаментозна терапия и коронарна ревскуларизация, подобно на лечението при по-възрастни индивиди (Gulati и съавт., 2020).

Руптурата на атероматозна плака е най-честата причина за ОМИ при млади. Въпреки това при тези пациенти нетрадиционни РФ и етиологични

причини, като коронарни аномалии, автоимунни и болести на съединителната тъкан, коронарна микроваскуларна дисфункция, спонтанна дисекция на коронарната артерия и коронарен спазъм, свързан с употребата на наркотици са по-честа причина за ОМИ, отколкото при възрастни (Gulati и съавт., 2020; Димитрова и Трендафилова, 2023).

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

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

Въпреки че са направени значителни крачки в подобряването на диагностиката и лечението ССЗ, те остават основна причина за заболеваемост и смъртност сред младите хора в световен мащаб (Roth и съавт., 2015). Понастоящем мнозинството от проучвания са с фокус върху по-възрастни кохорти и в голямата им част младите пациенти са изключени. Тази група не е добре проучена и има уникален рисков профил с по-малко традиционни сърдечно-съдови РФ в сравнение с по-възрастните пациенти със същата патология (Gulati и съавт., 2020). Въпреки относително ниското разпространение

на ОМИ при млади и относително благоприятната прогноза, възможността за летален изход и дълготрайна инвалидизация го прави много значим клиничен проблем (Haider и съавт., 2023). От друга страна ОМИ може да причини съществени социално-икономически и психологически последици върху пациента и семейството му и икономически такива върху държавата.

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

Предизвикателства при младите пациенти включват атипично и забавено представяне, неспазване на препоръките за промяна в начина на живот и непридържане към дадената терапия (Gulati и съавт., 2020). Всички тези фактори трябва би следвало да са фокус при лечението на ОМИ при млади пациенти.

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

## **II. ОБОБЩЕНИЕ НА ДАННИТЕ ОТ ЛИТЕРАТУРАТА**

1. ИБС е причина за 49,2% от смъртните случаи в резултат на ССЗ. В последните две декади се отчита негативна тенденция за запазване или дори нарастване на честотата на ССЗ при пациенти между 18 и 50 г., в сравнение с намаляващата такава при лица над 50г.(Andersson и Vasan, 2017). Като вероятни причини, се приемат недоразпознаването и недостатъчните данни за

разпространението на СС РФ при младите индивиди, което води до подценяване на СС риск и съответно на мерките за първична профилактика (Dégano и съавт., 2015). Нараства интересът към епидемиологията, РФ и прогнозата на ИБС и в частност на ОМИ при млади пациенти, поради потенциалния риск от смърт и инвалидизация в разцвета на живота, психологическия ефект върху пациента, както и повлияване на работоспособността и последващата социално-икономическата тежест върху държавата и семейството му.

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

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

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

РФ при пациентите с МИ от всички възрасти са традиционните за ИБС. Проучванията показват, че над 80–90% от младите пациенти с МИ са имали поне 1 сърдечносъдов РФ преди МИ и въпреки това се наблюдават различия в рисковия профил между по-младите и по-възрастните кохорти (Wu и съавт.,

2020). От друга страна се наблюдава нарастване на модифицируемите РФ сред пациентите, преживели МИ в млада възраст. Сигнификантно по-чести при младите пациенти са РФ-тютюнопушене, фамилна обремененост и обезитас, в противовес АХ и ЗД заемат релативно нисък дял (Lei и Bin, 2019; Zimmerman и съавт., 1995). Подчертава се ролята на тютюнопушенето, като основен модифицируем РФ сред младите пациенти с ОМИ, като освен потенциране на атеросклеротичния процес, то би могло да доведе до временна пълна обструкция и/или тромбоза на коронарна артерия в резултат на артериален вазоспазъм (Lei и Bin, 2019).

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

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

6. Младите пациенти с ОМИ, сравнено с възрастните, имат относително благоприятна вътреболнична, едногодишна и дългосрочна прогноза (Hoit и

съавт., 1986; Rosengren и съавт., 2006; Malik и съавт., 2016). Въпреки това, социалното бреме на ССЗ при тях е съществено и трябва да се наблегне на агресивна модификация на РФ (Chen и съавт., 2014). Jing и съавт. (2016) посочват, че младите пациенти с ОМИ са със значително по-висок риск от дългосрочна смъртност, спрямо възрастово съответстваща фонова популация.

### **III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

#### **ЦЕЛ:**

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

#### **ЗАДАЧИ:**

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

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

3. Установяване на разликите между групите по отношение на степента на левокамерна дисфункция, наличие на МиИ  $\geq 2$ , средните пикови стойности на СРК, СРК-МВ, сТn при млади пациенти на възраст  $\leq 45$  г. с ОМИ в сравнение с по-възрастната популация. Определяне значението на редуцирана ФИЛК за прогнозата.

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

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

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

## IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 1. Материал

#### 1.1. Изследвани лица - определяне на групите

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

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

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

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

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

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

- Симптоми на миокардна исхемия;
- Нови исхемични ЕКГ промени;
- Развитие на патологични Q зъбци;

- Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел съвместим с исхемична етиология;
- Идентифициране на коронарен тромб с ангиография или аутопсия (не се отнася за МИ тип 2).

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

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

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

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

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

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

## **1.2. Критерии за включване и изключване от проучването.**

*Включващи критерии:*

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

*Изключващи критерии:*

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

## **2. Методи:**

*Диагностично-терапевтичен алгоритъм:*

### **2.1. Анамнеза и статус**

Анамнезата се сменя при първия медицински контакт и включва – характер на болката (типична или атипична), локализация, продължителност,

иррадиация към (шия, горен крайник, гръб, епигастриум, долна челюст), провокиращи моменти, придружаваща симптоматика. Нетипичните симптоми включват недостиг на въздух, гадене/повръщане, отпадналост, палпитации или синкоп. Регистрира се давността на симптоматиката в часове. Разпитва се пациента за предшестваща ангинозна симптоматика.

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

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

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

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

**Дислипидемия:** Известна диагноза „дислипидемия” или прием на липидопонижаваща терапия. Предвид факта, че прицелните нива на терапията са различни спрямо индивидуалния рисков профил за целите на настоящето проучване са възприети следните, най-широко отбелязвани стойности: общ холестерол  $\geq 5,2$  mmol/l; LDL (low-density lipoprotein) холестерол  $\geq 2,6$  mmol/l;

триглицериди  $\geq 1.7$  mmol/l; HDL (high- density lipoprotein)  $\leq 1$  mmol/l за мъже и  $\leq 1.3$  mmol/l за жени.

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

**Обезитас:** Определя се по индекс на телесната маса (BMI-Body Mass Index), като пациенти с BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> са възприети със затлъстяване.

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

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

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

## 2.2. ЕКГ

Провежда се 12-канална ЕКГ на апарат GE MAC 1200ST и Fukuda Denshi-FX- 8322, със стандартно зададена скорост на хартията 25 mm/s и калибриране на 10 mm/mV максимално бързо (до 10 мин.) от първия медицински контакт и се интерпретира от специалист кардиолог. По преценка се регистрират допълнителни отвеждания - V3R и V4R при суспекция за деснокамерен инфаркт или V7-V9 при суспекция за заден МИ. Определя се локализацията на инфаркта.

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

### 2.3. Лабораторни изследвания:

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

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

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

За повишени маркери за миокардна некроза спрямо референтните стойности на лабораторията са определени: СРК  $\geq 171$  U/l; СРК-МВ-фракция  $\geq 24$  U/l; hsTN- I  $\geq 0,0175$  ng/ml.

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

## 2.4. Ехокардиография

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

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

Извършена е комбинирана оценка на сърдечната структура и функция, миокардна дебелина, задебеляване/изтъняване и движение, съответно регионалните нарушения на кинетиката на стената. Фракцията на изтласкване на лява камера (ФИЛК) се измерва по метода на Симпсон в проценти. За описание на движението на сегментите на ЛК, при 16-сегментен модел са използвани термините: нормокинезия, хиперкинезия, хипокинезия, акинезия, дискинезия.

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

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

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

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

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

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

## **2.5. Медикаментозна терапия**

Проведената медикаментозна терапия по време на пролежаването и назначената при изписването не е обект на настоящия анализ. Тя е съобразена с последните налични препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Американската сърдечна асоциация (АНА), но е индивидуализирана при всеки пациент, по преценка на лекуващите лекари, спрямо специфичния профил.

## **2.6. Селективна коронарна ангиография (СКАГ) и перкутанна коронарна интервенция (PCI)**

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

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

- По отношение на пациентите със STEMI - реперфузионна терапия е показана при всички пациенти със симптоми на исхемия с давност  $\leq 12$  часа и персистираща елевация на ST-сегмента; при пациенти с изминало време  $>12$  часа от началото на симптоматиката първична PCI-стратегия е показана при наличие на продължаваща симптоматика, показваща исхемия, хемодинамична нестабилност или живото-застрашаващи аритмии; провежда се възможно най-скоро след поставяне на диагнозата ( $\leq 120$  мин.) (Ibanez и съавт., 2018).

- По отношение на пациентите с NSTEMI след приемане се прави допълнителна рискова стратификация по GRACE risk score за преценка на целевия момент за инвазивна оценка и терапия.

\* Пациентите с NSTEMI и много висок риск, а именно: хемодинамична нестабилност, кардиогенен шок, рецидивираща/рефрактерна гръдна болка, въпреки медикаментозното лечение, живото-застрашаващи аритмии, механични

усложнения, остра сърдечна недостатъчност, ясно свързана с NSTEMI, ST-сегментна депресия >1 mm/6 отвеждания плюс елевация на ST-сегмента в aVR и/или V1 са третираны като пациенти със STEMI (незабавна инвазивна стратегия < 2ч).

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

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

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

### **Инвазивна оценка**

Пациентите стандартно получават селективната коронарна ангиография (СКАГ) и последваща интервенция, осъществени по стандартна перкутанна техника, като преценката за използваните консумативи и техники се определя от оператора. Използвани са радиален (препочитан) (Dimitrova и съавт., 2020) или феморален достъп и са използвани - 5, 6 или 7 F водещи катетри при интервенция. Извършват се най-малко четири проекции за визуализация на лява коронарна артерия и най-малко две за дясна коронарна артерия.

Броят на засегнатите артерии, диаметърът на коронарните артерии, степента и дължината на стеснението се определят от оператора визуално в

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

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

## **Дефиниции**

*Сигнификантност на лезията:* Обструктивна коронарна артериална болест е дефинирана като поне 70% стеснение на лумена на LAD, LCX, RCA или техните клонове или  $\geq 50\%$  редуция на лумена на LMA (left main artery). Коронарната артериална болест, в зависимост от броя засегнати артерии е класифицирана като едно-, дву- и триклонова коронарна болест, а пациентите без налично или с минимално атеросклеротично засягане са отбелязани, като такива с необструктивна коронарна артериална болест (NOCD).

*TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) скала:*

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

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

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

ТІМІ ІІІ-кръвоток: контрастна материя, преминава бързо дистално от лезията сравнено със зоната преди оклузията, а клирънсът и е толкова бърз, както този в незасегнатата артерия.

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

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

## **2.7. Вътреболнични усложнения**

Дефинирани са следните усложнения в рамките на болничния престой: 1) ритъмни или проводни нарушения, налагащи медикаментозна или инструментална терапия (камерна тахикардия/камерно мъждене); (високостепенен сърдечен блок, налагащ или не имплантация на временен електрокардиостимулатор); 2) сърдечна недостатъчност (максимален Килип клас при пролежаването, включително в момента на приемане); 3) механично усложнение на инфаркта (доказано с ехокардиография и/или компютърен томограф); 4) сърдечен арест; 5) постинфарктна ангина (синдром на исхемична гръдна болка, явяваща се в покой или при минимална активност 24 часа или повече след индексното събитие); 6) реинфаркт по време на пролежаването.

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

## **2.8. Проследяване**

Проследяването на всеки пациент е проведено в края на първата и втората година от датата на дехоспитализацията или до датата на настъпване на летален изход. По-дълъг период на проследяване не е проведен поради вероятно

очаквана по-висока честота на нежелани събития в по-възрастната група пациенти предвид, свързаната с възрастта коморбидност.

Процесът на проследяване е извършен по няколко метода:

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

- Чрез лична визита на пациента в хода на насрочен амбулаторен преглед и провеждане на анкета по предварително изготвен въпросник, преглеждане на медицинска документация.

- С телефонно интервю с пациента и/или близките и провеждане на анкета по предварително изготвен въпросник.

- При невъзможност за определяне дата на смъртта по нито един от горепосочените методи, след верификация на същата в информационната електронна болнична система е проведена справка в Единната система за гражданска регистрация и административно обслужване на населението, като по този начин са проследени 5 починали пациента, всички попадащи във възрастова група 2.

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

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

- Като рекурентен миокарден инфаркт е определен остър коронарен синдром, настъпил след дехоспитализацията и отговарящ на критериите на „Четвърта универсална дефиниция на миокардния инфаркт”.

- Като нефатален инсулт е определен мозъчно- съдов инцидент, недовел до летален изход при пациента и настъпил след дехоспитализацията, документиран епикритично или с представен проведен компютърен томограф.

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

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

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

## **2.9. Статистическа обработка на данните:**

### *1. Дескриптивна статистика*

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

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

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

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

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

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

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

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

Mean – средна аритметична стойност

Median - медиана

SD – стандартно отклонение

Min – минимална стойност

Max – максимална стойност

$\chi^2$  – статистически критерий (хи-квадрат)

df – степени на свобода

p – ниво на статистическа значимост

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

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

## V. Резултати

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

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

#### 1.1. Разпределение по възраст

Пациентите са разделени в две възрастови групи:

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

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

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

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

Таблица 1. Разпределение на пациентите по възраст.

#### 1. 2. Разпределение по пол

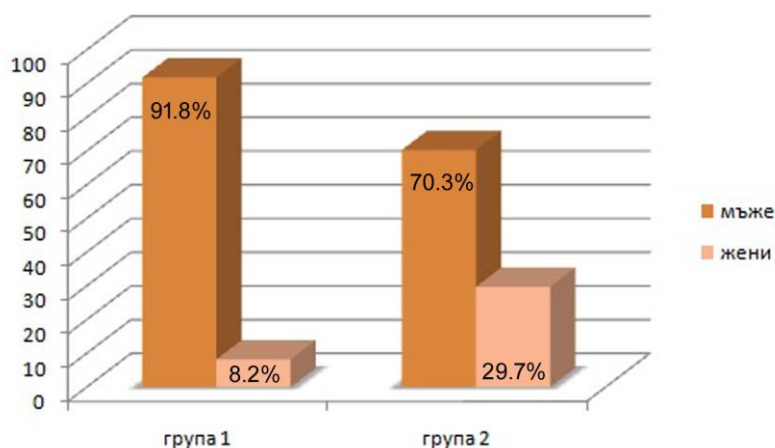
На таблица 2 е представено разпределението на пациентите в двете групи по пол, като се наблюдава статистически значимо преобладаване на мъжкия пол и в двете групи ( $p = 0,001$ ). Прави впечатление съществено нарастване на дялът на женския пол в общата проследена популация жени в група 2, сравнено с група 1.

### Chi-Square Tests

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

Таблица 2. Разпределение на пациенти по пол.

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



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

### 1.3. Сравнителен анализ на рисковия профил в двете групи

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

- Преобладаващи РФ в цялата проследена популация пациенти са-мъжкия пол (77,9%), АХ (84,3%) и дислипидемията (88,3%).
- Сигнификантна разлика между двете групи **не** се наблюдава по отношение на ЗД, дислипидемия, фамилност и злоупотреба с наркотици.

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

*Chi-Square Tests*

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

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

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

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

*Fisher's Exact Test*

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

обезитас	N	22	13	35	0,246
	%	28,2%	39,4%	31,5%	
злоупотреба с наркотици	N	0	0	0	n/a
	%	0,0%	0,0%	0,0%	

**Таблица 4.** Полов поданализ на РФ в двете групи.

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

*Fisher's Exact Test*

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

**Таблица 5.** Сравнителен анализ на броя РФ в групите.

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

- Сигнификантна разлика се отбелязва по отношение на честотата на предходна реваскуларизация в полза на група 2 ( $p < 0,001$ ).

- В група 2 честотата на преживян МИ е двойно по-висока (13,5%) от тази в група 1 (6,7%), но не достига статистическа значимост ( $p = 0,174$ ) (**Таблица 6**).

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

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

## 2. Сравнителен анализ по отношение на клиничната изява

### 2.1. Разлика в наличието на предходна ангина между двете групи

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

#### Chi-Square Tests

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

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

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

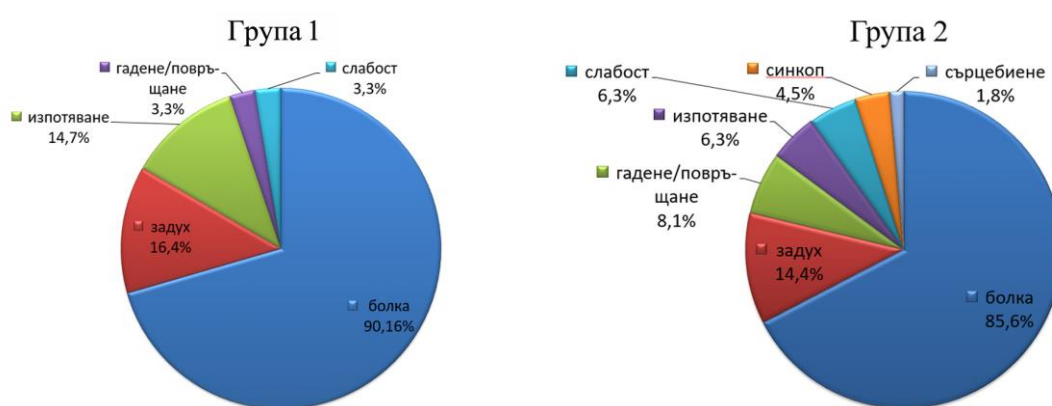
На **фигура 2** са представени симптомите при представяне на пациентите във всяка група.

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

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

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

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



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

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

*Fisher's Exact Test*

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

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

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

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

*Mann-Whitney Test*

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

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

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

*Chi-Square Tests*

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

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

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

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

*Fisher's Exact Test*

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

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

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

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

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

*Chi-Square Tests*

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

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

## 2.5. Съотношение на STEMI/NSTEMI в групите

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

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

*Chi-Square Tests*

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

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

## 2.6. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по локализацията на инфаркта

- Резултатите от **таблица 14** показват, че преобладаващ дял от пациентите както в група 1, така и в група 2 се представят с преден МИ (над 40% в двете групи), последван от долен МИ.
- Не е установена значима разлика в преобладаването на която и да е локализация в двете изследвани групи ( $p = 0,822$ ).

### Chi-Square Tests

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

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

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

### 2.7.1. Ехографски показатели

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

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

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

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

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

**Таблица 15.** Сравнителен анализ по отношение на ФИЛК.

- По отношение на тежестта на митрална регургитация са установени сигнификантни разлики.
- С лека митрална регургитация са сигнификантно по- голям дял от пациентите в група 1 - 98,4%, спрямо 73,0% ( $p < 0,001$ ).
- Само една пациентка в група 1 (1,6%) е с митрална инсуфициенция  $\geq 2$  степен и тя е починала по време на индексното събитие. За сравнение, 30 пациента (27,0%) в група 2 са с умерена или тежка митрална инсуфициенция (**Таблица 16**).

*Chi-Square Tests*

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

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

### 2.7.2. Лабораторни показатели

- Сравнени са средните пикови стойности на маркерите за миокардна некроза, регистрирани по време на пролежаването между двете групи (СРК, СРК-МВ, hsTN-I). Те, заедно с ехографските показатели относно ФИЛК биха могли да са маркер за степента на миокардна увреда.

- На таблица 17** са представени получените резултати. За нито един показател не се регистрира статистически значима разлика между групите, което е в съответствие с данните, получени при анализ на ЛК функция.

*Mann-Whitney Test*

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

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

### 3. Сравнителен анализ по отношение ангиографски характеристики и процедурни особености

#### 3.1. Съдов артериален достъп

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

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

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

#### Chi-Square Tests

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

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

#### 3.2. Инфарктна артерия (IRA-infarct related artery)

- Инфарктната („виновна”) артерия е определена след провеждане на коронарната ангиография и отразена в протокола.
- LAD е най- често таргетна артерия при пациентите в група 1(40,9%), последвана от RCA в 27,9% от случаите.

- RCA (37,8%) е най-честа IRA при пациентите от група 2, последвана с малка разлика от LAD (36,9%).
- Честотата на засягане на LCX е почти еднаква в двете групи (18,03% с/у 17,11%).
- LMA като таргетна артерия се наблюдава само при един пациент от група 1 и при 4 от група 2, като разликата не е сигнификантна.
- Артериални или венозни графтове не са IRA при нито един пациент от група 1.
- Не е регистрирана сигнификантна разлика в преобладаването на определена IRA между двете групи (**Таблица 19**).
- Общият процент пациенти в двете групи е < 100%, тъй като при част от пациентите е установена необструктивна коронарна артериална болест.

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

**Таблица 19.** Сравнение на честотата на IRA в двете групи.

Съкращения: IRA; infarct-related artery; LAD, left anterior descending artery; RCA, right coronary artery; LCX, circumflex artery; LMA, left main artery; SVG, saphenous vein graft; RIM, ramus intermedius artery.

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

- В таблица 20 е отразено разпределението на пациентите спрямо наличието на ЕКБ, ДКБ, МКБ или NOCD, като дефинициите за сигнификантност на лезиите са отразени в глава „Материал и методи”.

- Едноклоновото коронарно засягане е основна ангиографска находка при пациентите в младата възрастова група (49,2%), последвано от ДКБ (27,9%) и МКБ (11,5%).

- За пациентите в по-възрастната група най-често срещана е МКБ (46,8%).

- Сигнификантна разлика е отчетена в наличието на ЕКБ и МКБ между двете групи ( $p < 0,001$ ) и липсва такава по отношение на честотата на ДКБ ( $p = 0,894$ ).

- За отбелязване е сигнификантно преобладаване на необструктивна коронарна артериална болест в младата група, в сравнение с по-възрастните пациенти ( $p = 0,006$ ).

- Един от младите пациенти с NOCD е с документиран коронарен артериален вазоспазъм, друг е с Takotsubo кардиомиопатия, а при останалите 5 причината е останала неясна.

- Един от пациентите в група 2 с NOCD е с Takotsubo кардиомиопатия, а при другия причината е останала неясна.

- Пациентите с неясна причина за ОМИ при необструктивна коронарна артериална болест или нормални коронарни артерии, както и тези с коронарен вазоспазъм попадат в групата пациенти с MINOCA.

- Отразените данни в таблица 16 показват по-слабо изразено коронарно атеросклеротично засягане на пациентите в група 1 в сравнение на тези в група 2.

*Chi-Square Tests*

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

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

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

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

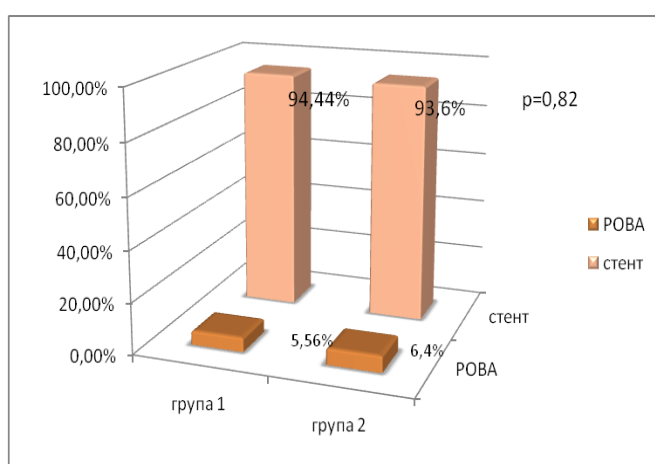
*Chi-Square Tests*

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

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

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

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



**Фигура 3.** Сравнителен анализ между групите по отношение на тип интервенционална реваскуларизация-имплантация на стент/POBA.

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

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

*Mann-Whitney Test*

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

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

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

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

*Fisher's Exact Test*

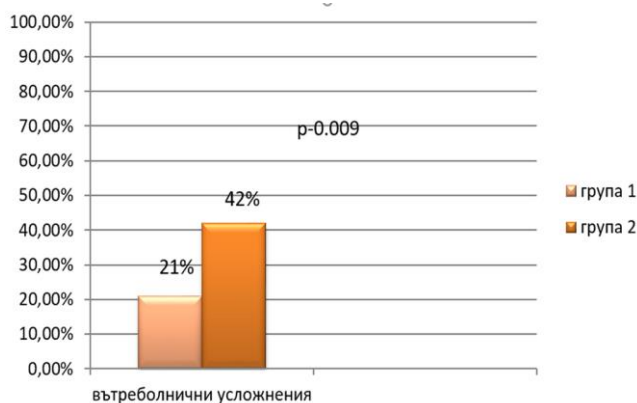
TIMI III		Група		Общо	<i>p</i>
		$\leq 45$ г.	$>45$ г.		
Не	N	5	7	12	0,754
	%	8,6%	6,4%	7,2%	
Да	N	53	102	155	
	%	91,4%	93,6%	92,8%	
Общо	N	58	109	167	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

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

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

- Общата честота на реализираните, проследени за целта на анализа вътреболнични усложнения е представена на **фигура 4**.

Видимо е, че делът на младите пациенти с развити усложнения е сигнификантно по-нисък ( $N=13$ ; 21%) от този на по-възрастните ( $N=47$ ; 42%). Двойно по-висок процент от група 2 имат регистрирано вътреболнично усложнение ( $p = 0,009$ ).



**Фигура 4.** Сравнение на честотата на вътреболничните усложнения в двете групи

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

Вътреболнични усложнения		Група		Общо
		≤ 45 г.	>45 г.	
КТ/КМ	N	3	6	9
	%	4,9%	5,4%	5,2%
AV блок III ст/временен електрокардиостимулатор	N	1	10	11
	%	1,6%	9,0%	6,4%
кардиогенен шок	N	3	15	18
	%	4,9%	13,5%	10,5%
сърдечен арест	N	3	13	16
	%	4,9%	11,7%	9,3%
мех.усложнения	N	0	3	3
	%	0,0%	2,7%	1,8%

постинфарктна ангина	N	3	0	3
	%	4,9%	0,0%	1,7%
реинфаркт	N	0	0	0
	%	0,0%	0,0%	0,0%

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

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

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

#### *Mann-Whitney Test*

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

**Таблица 25.** Сравнителен анализ на средния болничен престой.

## **5. Вътреболнична смъртност в двете групи**

### **5.1. Сравнителен анализ на вътреболничната смъртност в двете групи**

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

#### *Chi-Square Tests*

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

**Таблица 26.** Сравнение на вътреболничната смъртност в двете групи.

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

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

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

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

≤ 45 г.	<b>Време от начало на симптоми</b>	до 6 ч.	N	41	3	44	0,553
			%	70,7%	100,0%	72,1%	
		над 6 ч.	N	17	0	17	
			%	29,3%	0,0%	27,9%	
>45 г.	<b>Начало на симптоми</b>	до 6 ч.	N	59	4	63	0,122
			%	59,6%	33,3%	56,8%	
		над 6 ч.	N	40	8	48	
			%	40,4%	66,7%	43,2%	
≤ 45 г.	<b>ФИ %</b>	< 50	N	20	3	23	0,049
			%	34,5%	100%	37,7%	
		≥50	N	38	0	38	
			%	65,5%	0,0%	62,3%	
>45 г.	<b>ФИ %</b>	< 50	N	34	11	45	<0,001
			%	34,3%	91,7%	40,5%	
		≥50	N	65	1	66	
			%	65,7%	8,3%	59,5%	
≤ 45 г.	<b>Килип- клас</b>	1-2	N	58	0	58	<0,001
			%	100,0%	0,0%	95,1%	
		3-4	N	0	3	3	
			%	0,0%	100,0%	4,9%	
>45 г.	<b>Килип- клас</b>	1-2	N	95	0	95	<0,001
			%	96,0%	0,0%	85,6%	
		3-4	N	4	12	16	
			%	4,0%	100,0%	14,4%	
≤ 45 г.	<b>Брой РФ</b>	≤2 РФ	N	25	1	26	0,738
			%	43,1%	33,3%	3,3%	
		>2 РФ	N	33	2	35	
			%	56,9%	66,7%	13,1%	

>45 г.	<b>Брой РФ</b>	≤2 РФ	N	38	1	39	0,039
			%	38,4%	8,3%	35,1%	
		>2 РФ	N	61	11	72	
			%	61,6%	91,7%	64,9%	
≤ 45 г.	<b>Локализация на инфаркта</b>	Преден	N	27	2	29	0,496
			%	46,6%	66,7%	47,5%	
		Друг	N	31	1	32	
			%	53,4%	33,3%	52,5%	
>45 г.	<b>Локализация на инфаркта</b>	Преден	N	41	5	46	0,986
			%	41,4%	41,7%	41,4%	
		Друг	N	58	7	65	
			%	58,6%	58,3%	58,6%	
≤ 45 г.	<b>МКБ</b>	Не	N	51	3	54	1,000
			%	87,9%	100,0%	88,5%	
		Да	N	7	0	7	
			%	12,1%	0,0%	11,5%	
>45 г.	<b>МКБ</b>	Не	N	54	5	59	0,543
			%	54,5%	41,7%	53,2%	
		Да	N	45	7	52	
			%	45,5%	58,3%	46,8%	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. Проследяване на първа и втора година

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

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

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

В рамките на първата година от индексното събитие се регистрира сигнификантна разлика между групите по показателя смърт по всяка причина (3,4% спрямо 13,3%;  $p=0,044$ ), а за двугодишен период значимостта е изразена предвид факта, че няма летален изход в група 1 ( $p=0,021$ ). (табл. 31 и 32).

Независимо от дефинирането на проследявания показател смъртта е била сърдечно-съдова и в двата случая на група 1.

#### Chi-Square Tests

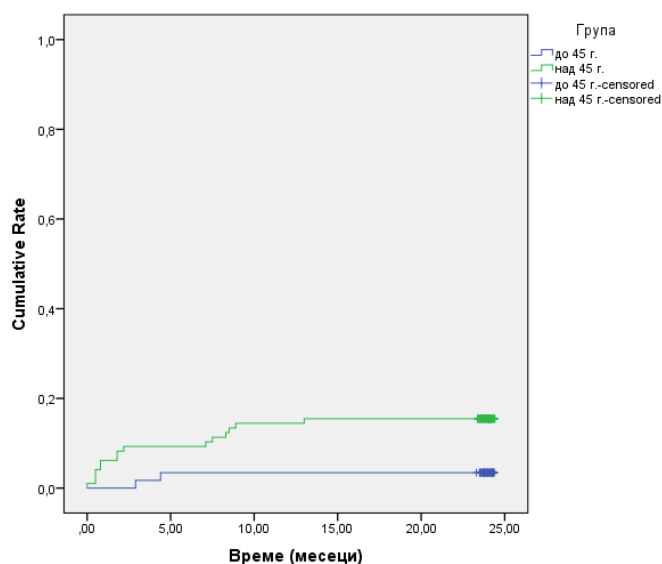
Смърт по всяка причина до 1 год.		Група		Общо	p
		≤ 45 г.	> 45 г.		
Не	N	56	85	141	0,044
	%	96,6%	86,7%	90,4%	
Да	N	2	13	15	
	%	3,4%	13,3%	9,6%	
Общо	N	58	98	156	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

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

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

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

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



**Фигура 5.** Карпан-Меier криви за смърт по всяка причина, стратифицирана по възраст.

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

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

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

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

MACE на 1 година		Група		Общо	p
		≤45 г.	>45 г.		
смърт по всяка причина до 1 год.	N	2	13	15	0,044
	%	3,4%	13,3%	9,6%	
рекурентен МИ	N	1	3	4	0,650
	%	1,8%	3,6%	2,9%	
нефатален инсулт	N	0	0	0	n/a
	%	0,0%	0,0%	0,0%	
рехоспитализация по повод СН	N	4	5	9	0,741
	%	<b>7,1%</b>	5,9%	6,4%	

непланирана реваскуларизация	N	3	10	13	0,198
	%	<b>5,4%</b>	11,8%	9,2%	
рецидив на стенокардия	N	11	14	25	0,652
	%	<b>19,6%</b>	16,7%	17,9%	
пациенти с MACE	N	17	34	51	0,461
	%	29,3%	35,1%	32,9%	

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

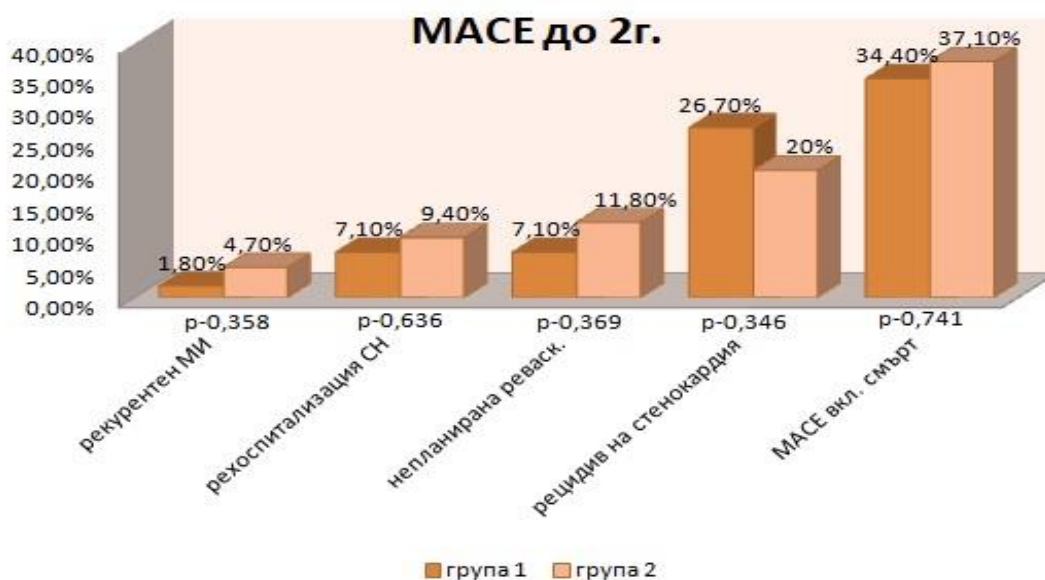
- **Таблица 34** представя честотата на MACE за 2 година. MACE с най-висока честота и в двете групи е рецидив на стенокардия, като при младите е с по-висока честота. В група 1 не е имало летален изход в този период. Не се регистрира сигнификантна разлика между съвкупността от MACE в двете групи (8,9%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

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

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

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

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



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

- При проведена бинарна логистична регресия с референт – пациенти  $\leq 45$ г. за определяне ролята на възрастта за настъпване на неблагоприятно събитие се оказва, че напредналата възраст ( $>45$ г.) е фактор за настъпване на летален изход по всяка причина до края на първата година с гранична сигнификантност ( $p=0,062$ ; OR 4,282: 95% CI, 0,931-19,706), а за двугодишен период влиянието е още по-изразено ( $p=0,035$ ; OR 5,060: 95% CI, 1,113- 22,995). Съответно младата възраст е предиктор за по-добра прогноза по отношение на смъртност за периода на проследяване. Възрастта няма предиктивна стойност за настъпване на нито едно от останалите събития, вкл. съвкупността от MACE (**Таблица 35**).

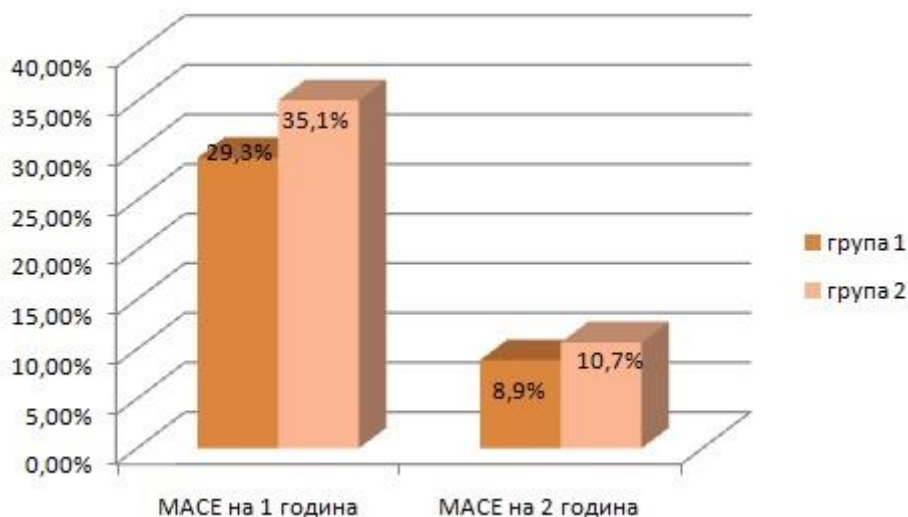
Зависима променлива/ нежелано събитие	Фактор	OR	95% CI		p
смърт по всяка причина до 1 год.	Възраст над 45 г.	4,282	0,931	19,706	0,062
рекурентен МИ	Възраст над 45 г.	2,037	0,207	20,094	0,542
рехоспитализация по повод СН	Възраст над 45 г.	0,813	0,208	3,167	0,765
Непланирана реваскуларизация	Възраст над 45 г.	2,356	0,618	8,972	0,209
рецидив на стенокардия	Възраст над 45 г.	0,818	0,341	1,961	0,653
МАСЕ до 1 година	Възраст над 45 г.	1,140	0,577	2,253	0,706
МАСЕ до 2 година	Възраст над 45 г.	1,208	0,383	3,812	0,747
смърт по всяка причина до 2 год.	Възраст над 45 г.	5,060	1,113	22,995	0,035

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

OR – отношение на шансовете

95% CI – 95% доверителен интервал

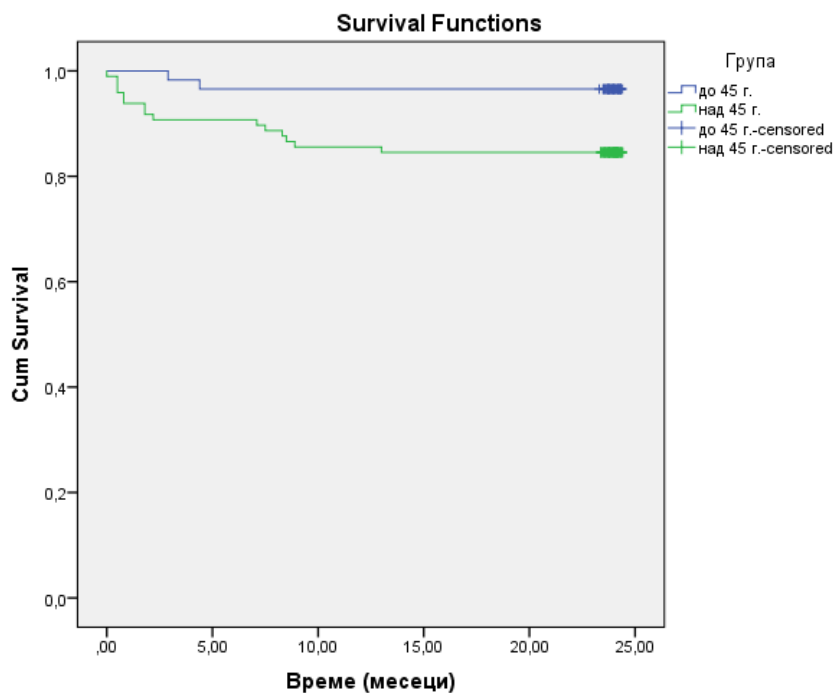
- Няма съществена разлика между двете групи по отношение на дела пациенти с настъпило поне 1 МАСЕ нито на първата, нито на втората година (Фиг. 7).



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

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

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



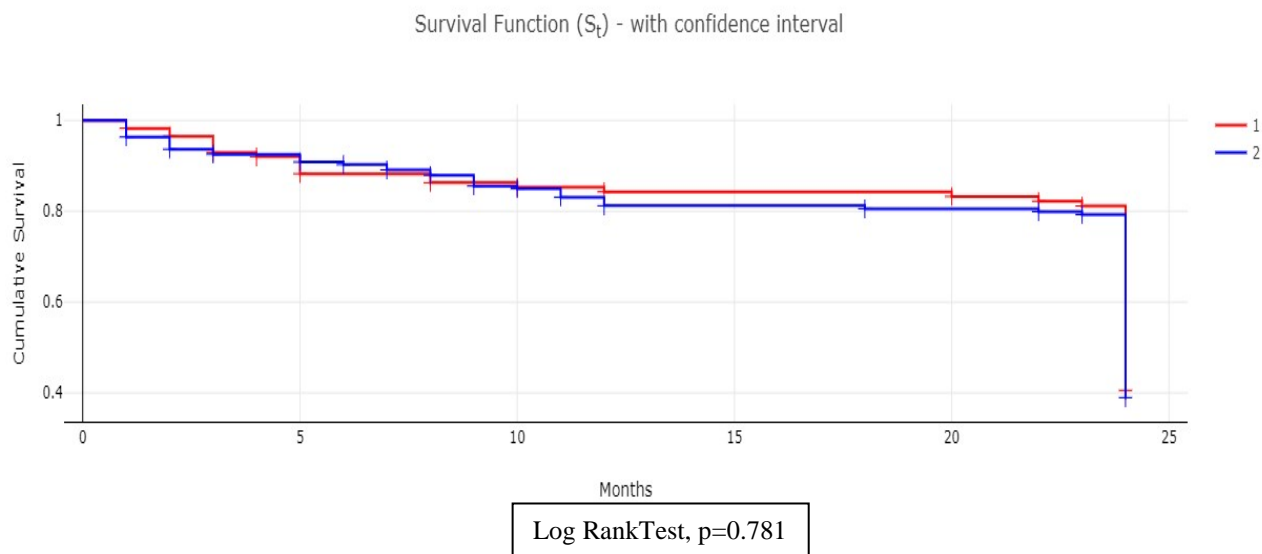
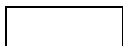
**Фигура 8.** Карпан–Meier криви за кумулативна преживяемост, стратифицирана по възраст до 24 месец.

Log RankTest, p=0.043

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

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

**Таблица 36.** Преживяемост и преживяемост без МАСЕ.



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

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

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

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

≤ 45 г.	<b>МКБ</b>	Не	87,5%(N 49)	100,0%(N 2)	87,9%(N 51)	1,000
		Да	12,5%(N 7)	0,0%(N 0)	12,1%(N 7)	
>45 г.	<b>МКБ</b>	Не	59,0%(N 49)	26,7%(N 4)	54,1%(N 53)	<b>0,019</b>
		Да	41,0%(N 34)	73,3%(N 11)	45,9%(N 45)	

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

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

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

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

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

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

**6.5. Оценка на влиянието на фактори като пол, АХ, дислипидемия, ЗД, наличие на >2 РФ, редуцирана ФИЛК, късно представяне на пациента, Килип клас >2, предна локализация на инфаркта, наличие на МКБ, продължителност на болничния престой върху**

**вероятността за настъпване на МАСЕ до 2 година за всяка група по отделно (унивариантен анализ).**

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

Група	Показател			MACE до 2 година		Общо	p
				Не	Да		
≤ 45 г.	пол	Мъже	%(N)	94,7%(N 36)	90,0%(N 18)	93,1%(N 54)	0,602
		Жени	%(N)	5,3%(N 2)	10,0%(N 2)	6,9%(N 4)	
>45 г.	пол	Мъже	%(N)	65,0%(N 39)	77,8%(N 28)	69,8%(N 67)	0,252
		Жени	%(N)	35,0%(N 21)	22,2%(N 8)	30,2%(N 29)	
≤ 45 г.	Брой РФ	≤ 2РФ	%(N)	55,3%(N 21)	20,0%(N 4)	43,1%(N 25)	0,021
		>2РФ	%(N)	44,7%(N 17)	80,0%(N 16)	56,9%(N 33)	
>45 г.	Брой РФ	≤ 2РФ	%(N)	35,0%(N 21)	47,2%(N 17)	39,6 % (N 38)	0,237
		>2РФ	%(N)	65,0%(N 39)	52,8%(N 19)	60,4%(N 58)	
≤ 45 г.	Време от начало на симптоми	до 6 ч.	%(N)	68,4%(N 26)	75,0%(N 15)	70,7%(N 41)	0,764
		над 6 ч.	%(N)	31,6%(N 12)	25,0%(N 5)	29,3%(N 17)	
> 45 г.	Време от начало на симптоми	до 6 ч.	%(N)	58,3%(N 35)	61,1%(N 22)	59,4%(N 57)	0,833
		над 6 ч.	%(N)	41,7%(N 25)	38,9%(N 14)	40,6%(N 39)	
≤ 45 г.	ФИ%	<50%	%(N)	23,7%(N 9)	55,0%(N 11)	34,5%(N 20)	0,017
		≥50	%(N)	76,3%(N 29)	45,0%(N 9)	65,5%(N 38)	
> 45 г.	ФИ%	<50%	%(N)	23,3%(N 14)	52,8%(N 19)	34,4%(N 33)	0,003
		≥50	%(N)	76,7%(N 46)	47,2%(N 17)	65,6%(N 63)	
≤ 45 г.	Килип- клас	1-2	%(N)	100,0%(N 38)	100,0%(N 20)	100,0%(N 58)	n/a
>45 г.	Килип- клас	1-2	%(N)	98,3%(N 59)	91,7%(N 33)	95,8%(N 92)	0,147
		3-4	%(N)	1,7%(N 1)	8,3%(N 3)	4,2%(N 4)	
≤ 45 г.	Локализация на МИ	Преден	%(N)	34,2%(N 13)	65,0%(N 13)	44,8%(N 26)	0,025
		Друг	%(N)	65,8%(N 25)	35,0%(N 7)	55,2%(N 32)	
> 45 г.	Локализация на МИ	Преден	%(N)	30,0%(N 18)	58,3%(N 21)	40,6%(N 39)	0,006
		Друг	%(N)	70,0%(N 42)	41,7%(N 15)	59,4%(N 57)	

≤ 45 г.	<b>МКБ</b>	Не	%(N)	89,5%(N 34)	85,0%(N 17)	87,9%(N 51)	0,683
		Да	%(N)	10,5%(N 4)	15,0%(N 3)	12,1%(N 7)	
> 45 г.	<b>МКБ</b>	Не	%(N)	61,7%(N 37)	41,7%(N 15)	54,2%(N 52)	<b>0,090</b>
		Да	%(N)	38,3%(N 23)	58,3%(N 21)	45,8%(N 44)	

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

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

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

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

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

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

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

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

## VI. ОБСЪЖДАНЕ

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

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

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

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

Целта на настоящето ретроспективно проучване е определяне на особеностите в профила на младите пациенти с МИ, сравнението им с този на

по-възрастна група, като при всички е проведена селективна коронарна артериография, и резултатите са заимствани от рутинната практика във високообемнен референтен център в България.

## 1. Демографска характеристика

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

Относно половото разпределение наблюдаваме абсолютен превес на мъжкия пол в група 1 - 91,8% мъже, спрямо 8,2% жени ( $p=0,001$ ). Тези данни са в съответствие с наличните в литературата, като при пациенти с ОМИ до 45г. Lei и Bin (2019) посочват честоти от 67,5% до 94,8% в полза на мъжкия пол. В група 2 също мъжкят пол сигнификантно преобладава, но с намаляващо съотношение спрямо женския, сравнено с група 1 (70,3% спрямо 29,7%). В мнозинството проучвания със сходен дизайн процентното отношение в полза на мъжкия пол е по-голямо при по-младите групи пациенти (Hoit и съавт., 1986; Morillas и съавт., 2002; Jing и съавт., 2016). Нагледно тази тенденция е представена в Euroheart acute coronary syndrome survey, където става ясно, че с всяка възрастова декада делът на жените с ОМИ постепенно нараства от 17,5% в групата под 55г. до 56,2 в групата над 85г. (Rosengren и съавт., 2006). Тази тенденция вероятно се обяснява до голяма степен с известната протективна роля на естрогените преди настъпване на менопауза. Според Alshahrani и съавт. (2013) преобладаването на мъжкия пол при младите пациенти с ОМИ е една от вероятните причини за закъснение в лечението на млади жени, представящи се с ОМИ.

## 2. Рискови фактори

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

В резултатите от настоящето проучване са изнесени данни, засягащи традиционните РФ, включително злоупотреба с наркотици, тъй като няма доказателства при нито един пациент да е бил наличен някой от останалите, по-редки РФ. Наблюдава се особено висока честота на пациенти и в двете групи със съвкупност на  $\geq 2$  РФ- съответно 83,6% в група 1 и 92,8% в група 2 като няма сигнификантна разлика между групите. За отбелязване е, че над половината (57,4%) от проследените млади пациенти са имали 3 или повече РФ.

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

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

Според INTERHEART study именно тютюнопушенето, АХ, абнормния липиден профил и ЗД имат най-висок релативен ефект върху риска от МИ, изчислен чрез OR и PAR (population attributable risks), като този риск е по-изразен при пациенти под 40г., в сравнение с по-възрастните. Съвкупността от

девет РФ води до сигнификантно по-висок PAR ( $p < 0,0001$ ) за МИ при младите, в сравнение с възрастните (Yusuf и съавт., 2004).

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

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

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

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

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

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

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

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

Тютюнопушенето, освен това причинява ендотелна дисфункция, като повишава агрегацията на тромбоцитите и вискозитета на кръвта. Тези механизми могат частично да обяснят високата честота на NOCD, установена при млади пушачи с ОМИ (Morillas и съавт., 2002).

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

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

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

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

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

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

Обезпокоителни са резултатите относно наличието на предходни РФ в групите, като 96,7% от младите и 99,1% от възрастните имат поне 1 РФ, без да се открива статистическа разлика. По отношение на този показател при младите пациенти се открива конкордантност с данните на Chan и съавт. (2006). Те обаче представят много по-нисък дял на налични  $\geq 2$  РФ за пациент, като в група 1 на настоящето проучване той достига 83,6%, а в група 2 - 92,8%, без да се отчита значима разлика. По-ниски пропорции посочват и Yandrapalli и съавт. (2019) в проучване, състоящо се от 1462168 пациента (67,2% спрямо 70,7%).

Наличието на по-голям брой РФ на индивид е пряко свързано със степента на разпространение на атеросклерозата. Така в аутопсионна серия на лица между 2 и 39г. се доказва, че разпространението на липидни ивици в коронарните артерии нараства от 1,3% до 11,0%, съответно при лица с 0 и 4 РФ, което

доказва, че с нарастване на броя РФ, расте и тежестта на асимптомна коронарна и аортна атеросклероза (Berenson и съавт., 1998).

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

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

В нашето проучване процентът на преживян МИ в група 1 е двойно по-нисък отколкото в група 2 (6,7% спрямо 13,5%), но без сигнификантна разлика. Честотата на преживян МИ в група 1 е в съответствие с тази, докладвана в проучване основано на PRIMVAC регистъра (6,9%), където обаче Morillas и съавт. (2002) посочват сигнификантна разлика по отношение на този показател за сметка на по-висока честота при възрастните пациенти. Честотите и за двете групи са по-високи от тези посочени от Lv и съавт. (2021), съотв. 4,5% спрямо 7,9%, като в унивариантен анализ авторите не определят наличието на предходен МИ като предиктор за вътреболнична и двугодишна смъртност при пациенти  $\leq 45$ г, за разлика от тези над 45г.

Открива се сигнификантна разлика между групите по отношение на честотата на предходна реваскуларизация, съотв. 3,3% в група 1 и 24,3% в група 2 ( $p < 0,001$ ). Lv и съавт. (2021) съобщават сходни честоти в младата група - 3,2% и по-ниски в по-възрастната - 5,1%, като се лимитират само върху честота на предходна PCI, очаквано вероятно при включване на оперативна реваскуларизация процентът би бил по-висок, особено в групата  $> 45$ г., като по

презумпция младите пациенти по-рядко имат история за предходна байпас хирургия. Авторите не определят историята за предходна PCI като предиктор за повишена 2-годишна смъртност в младата група пациенти, но е фактор при групата >45г.

### **3. Клинична картина**

#### *3.1. Наличие на предходна ангина*

Малко проучвания сравняват възрастовата разлика по отношение на наличието на предходна ангина. Този показател е субективен и няма точна времева дефиниция. От рекрутираните ретроспективно данни се оказва, че не се открива сигнификантна разлика между наличието на предходна стенокардна симптоматика между двете групи (41% спрямо 46,8%, съответно;  $p=0,459$ ) и сравнително висок дял от младите пациенти съобщават за предшестваща ангинозна симптоматика. В литературата преобладава мнението, че МИ при млади индивиди по-рядко е свързан с предходна ангина. В обсервационно проучване при проследяване на 266 пациента с първи МИ с възрастова граница  $\leq 35$  години, 88 пациента (33,1%) са имали предшестваща инфаркта симптоматика, като от тях 52 пациента съобщават за неспецифична болка в гърдите и само 36 са имали анамнеза за типична за стенокардия (Malik и съавт., 2016). В Euroheart acute coronary syndrome survey честотата на предходна стенокардия сигнификантно нараства с напредване на възрастта (Rosengren и съавт., 2006). Sinha и съавт. (2017) считат, че МИ без продромални симптоми е по-чест при млади хора с ИБС и обясняват този факт на хистопатологично равнище, с по-богати на липидно ядро и бедни на съединителна тъкан атеросклеротични плаки, склонни към руптура преди развитие на стенокардна симптоматика при младите пациенти, в сравнение с възрастните, което би обяснило и по-високата честота на STEMI при младите.

#### *3.2. Симптоматика при представяне*

Мнозинството от пациентите от двете групи имат типична гръдна болка при постъпване, като процентът намалява с напредване на възрастта, без да се

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

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

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

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

Morillas и съавт. (2002) посочват по-кратки времена от началото на симптомите до представяне в лечебно заведение – съответно 120 мин. и 160

мин., но времето до постъпване в коронарно отделение, за младата група в известна степен се доближава до това в група 1- 215 мин., за група 2 е отново по-кратко – 260 мин. Авторите докладват сигнификантна разлика в групите по отношение и на двата показателя.

При определяне на времеви интервал от 6 часа от началото на симптомите отново се наблюдава значима тенденция при младите да се представят по-рано в лечебно заведение ( $p=0,047$ ). Въпреки това не е за подценяване факта, че близо 28% от младите пациенти са се представили в болницата след 6-тия час. Lv и съавт. (2021) посочват дори по-висока честота на закъснение над 6 часа в младата група - близо 50%, но без да са определили горна граница на давността на инфаркта. Имайки предвид малкия брой на асимптомни пациенти в проучването, това явление според авторите може да се обясни главно с недостатъчна осведоменост за острите коронарни събития при млади възрастни със СС РФ. Тези, както и нашите резултати подчертават нуждата от ефективни информационни програми, с оглед скъсяване на болничното закъснение и съответно подобрена ефективност на лечението.

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

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

анализ. При по голям брой жени в младата популация пациенти с ОМИ би могла да се разкрие маскирана тенденция към забавяне в представянето.

#### 3.4. Остра СН при представяне

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

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

#### 3.5. Съотношение на STEMI/NSTEMI в групите

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

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

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

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

### *3.6. Локализация на инфаркта*

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

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

В проучване, проведено в University of Michigan Medical Center (UMMC), разделящо пациентите с МИ в три възрастови групи, под 46г., от 46 до 54 г. и над 54 г. авторите също не съобщават сигнификантна разлика в локализацията на инфаркта (преден, заден, долен, апикален, латерален, деснокамерен и др.) между трите групи, в противовес обаче на общоприетото мнение - долният МИ е бил най-чест, според данни от ЕКГ във всяка една възрастова категория (Doughty и съавт., 2002).

#### **4. Ехографски и лабораторни показатели**

##### *4.1. Фракция на изтласкване на лява камера*

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

##### *4.2. Митрална регургитация*

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

Сравнителните анализи по отношение на този показател са оскъдни. Вероятно по презумпция възрастните пациенти са с тенденция за изходно по-висока степен на регургитация предвид насложени етиологични причини, вкл.

исхемични и дегенеративни. Alizadehasl и съавт. (2010) съобщават за сигнификантна разлика по отношение на този параметър, като 6% от младите пациенти ( $\leq 35$ г.) и 14% от тези  $>35$ г. са с умерена или тежка митрална регургитация. Sinha и съавт. (2017) при проследяване на още по-млади пациенти с МИ ( $\leq 30$ г.) установяват по-висока честота от установената в настоящето проучване, а именно 3,3% с тежка митрална регургитация. Без уточняване на възрастови различия Lamas и съавт. (1997) определят наличието на умерена митрална регургитация, като независим предиктор за СС смъртност след МИ при 3,5 годишно проследяване.

#### 4.3. *Лабораторни показатели*

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

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

#### 5. *Ангиографски характеристики и процедурни особености*

Радиалният достъп е с висока честота и в двете групи (95,1% спрямо 85,6%). Гранична сигнификантност се отчита в полза на предпочитането му за група 1 ( $p=0,057$ ). Сходни резултати посочват Lv и съавт. (2021) с дори по-сигнификантна разлика. В последните години редица проучвания доказват

ползата от радиалния достъп при пациенти с ОКС, подложени на PCI от опитни радиални оператори и той стана препоръчителен в съвременните гайдлайни. Радиалният достъп е свързан с по-малък риск от кървене на пункционното място, съдови усложнения и нужда от кръвопреливане - MATRIX trial (Valgimigli и съавт., 2015). Отбелязана е и полза по отношение на смъртността при използване на радиален достъп, подкрепена от предходни наблюдения в RIVAL trial (Jolly и съавт., 2011).

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

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

### 5.1. *Инфарктна артерия (IRA-infarct related artery)*

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

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

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

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

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

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

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

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

Сходства с нашите резултати има с тези, съобщени от Zasada и съвт. (2021), при проследяване на млади пациенти с ОМИ (< 40г.) в полската популация, а именно: При групата пациенти под 40 годишна възраст сигнификантно по-често резултатът от ангиографията е бил нормални коронарни артерии (19,97% срещу 1,85%) и несигнификантна коронарна атеросклероза (14,44% срещу 6,75%)-MINOCA-  $P < 0.001$ . При наличие на сигнификантна коронарна атеросклероза, ЕКБ е била най-честа находка в първата група (47,99% срещу 35,41%), а МКБ се е срещала при 15,82% от младите и при 46,02% от по-

възрастните-( $P < 0.001$ ). Стволова стеноза са имали 0,40% от пациентите в група 1 и 0,30% от тези в група 2. По отношение на IRA, най-често тя е била LAD и при двете групи, но е имало статистически значима разлика между честотата в двете групи (51,26% срещу 36,32%,  $P < 0.001$ ), последвана от RCA (25,05% срещу 32,28%,  $P < 0.001$ ); LCX (14,08% срещу 19,31%,  $P < 0.001$ ); LMA (1,84% срещу 3,23%,  $P < 0.001$ ).

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

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

младата популация пациенти. Тази теза, според Shiraishi и съавт. (2005) може да повлияе решението за вида на интервенционалната процедура.

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

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

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

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

MINOCA се открива при приблизително 6% от пациентите с ОМИ (Pasupathy и съавт., 2015). Въпреки това, в литературата е докладван широк диапазон от честоти между 3,5 и 15%, вероятно дължащо се на различия в проучваните популации и хетерогенността на дефиницията (Tamis-Holland и Jneid, 2018). В последните Европейски препоръки за лечение на ОКС без персистираща ST елевация от 2020г. критериите за MINOCA, изключват чрез

консенсус миокардита и Takotsubo кардиомиопатията от тази група пациенти (Collet и съавт., 2021). В нашето проучване тези пациенти са обединени под определението необструктивна коронарна артериална болест.

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

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

По-висока честота се описва в анализ, базиран на Coronary Artery Surgery Study Registry (CASS): общо 22% от младите мъже и 34% от младите жени са били с 0-клонова коронарна болест (нормални коронарни артерии и необструктивна коронарна атеросклероза), като при по-възрастните групи тези пациенти са съставлявали съответно 5% от мъжете и 18% от жените ( $p < 0.0001$ ). При поданализ – нормални, без видими атеросклеротични промени коронарни артерии са се срещнали при 37% от младите пациенти от двата пола и при 13% от възрастните пациенти от двата пола, като и в двете възрастови групи процентът е бил по-висок при жените (Zimmerman и съавт., 1995).

Според Safdar и съавт. (2018) във VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients), от 2690 пациента под 55г.- 88,4% са били с МИ с КАБ, 11,1% са класифицирани като такива с MINOCA, 0,6% са останали неклассифицирани. 25.1% от пациентите с MINOCA са демонстрирали ясен механизъм (клас IV) с коронарен артериален вазоспазъм (n=11), спонтанна

коронарна дисекция (n=61), или коронарен емболизъм (n=3), докато болшинството (n=224 от клас III) не са имали установена причина. Жените са имали 5кратно по-висока честота на MINOCA от мъжете.

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

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

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

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

### *5.3. PCI стратегия и среден брой имплантирани стентове*

Мнозинството от пациентите и в двете групи са с проведена имплантация на стент (група 1- 94,44%, група 2- 93,6%), като не се отчита сигнификантна разлика между групите (p= 0,82). Всички имплантирани стентове са медикамент-излъчващи. Изборът е в съответствие със съвременните препоръки и базиран на данни от проучвания, сочещи предимство на стент имплантация, в сравнение с балонна ангиопластика и превъзходство на последна генерация DES в сравнение с BMS при ОМИ, независимо от възрастта. Според COMFORTABLE AMI и

EXAMINATION trial новите генерации DES превъзхождат BMS при пациенти с ОМИ, основно по отношение на нуждата от реинтервенция (Raber и съавт., 2012; Sabate и съавт., 2012). Освен това е докладвана редуция на смъртността по всяка причина при 5-годишно проследяване при DES в сравнение с BMS (Sabate и съавт., 2016). Имплантацията на стент се препоръчва пред балонната ангиопластика (Ibáñez и съавт., 2017; Byrne и съавт., 2023), въпреки че скорошни малки проучвания не показват разлика в резултат от FFR на девети месец след реваскуларизация, сравнявайки пациенти с ОМИ третирани с DES или DEB-REVELATION trial (Vos и съавт., 2019). Нужни са допълнителни доказателства с по-големи групи пациенти.

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

Процедурният успех, дефиниран по постигнат TIMI III кръвоток в IRA е над 90% и в двете групи, без да се отчита сигнификантна разлика ( $p=0,754$ ). Резултатите не се различават от докладваните в големи проучвания (Lv и съавт., 2021).

## **6. Вътреболнични усложнения**

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

или камерно мъждене (КТ/КМ), при 4,9%, кардиогенен шок при 4,9%, ресусцитиран сърдечен арест при 4,9% и постинфарктна ангина при 4,9% от пациентите.

Morillas и съавт. (2002) представят резултати за краткосрочната прогноза и усложнения по време на престоя в интензивно кардиологично отделение (ИКО). Малък дял от пациентите от група А са се усложнили с малигнена камерна аритмия: 9,1%-камерна тахикардия (КТ) и 8,8%-камерно мъждене (КМ); в група В тя е била сигнификантно по-рядка – съответно 6,4% и 4,9%, което авторите си обясняват с по-ранното представяне от началото на симптоматиката на по-младите пациенти. От друга страна предсърдното мъждене и AV блок 3 степен са се срещали по-често в по-възрастната популация пациенти. Механични усложнения, като руптура на свободна стена на ЛК е наблюдавана при 0,1% от група А и 1,5% от група В (P- 0,002); междукамерна комуникация е установена при 0,1% от пациентите в група А и 0,7% от тези в група В (NS).

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

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

## **7. Вътреболнична смъртност**

### *7.1. Честота*

Мнозинството данни при преглед на литературата сочат по-благоприятна прогноза, включително вътреболнична при млади пациенти с ОМИ при сравнението им с възрастни. Въпреки близо двойно по-нисък процент на смъртност в група 1 сравнено с група 2 (4,9% спрямо 10,8%) не се наблюдава

статистическа разлика в този показател ( $p= 0,190$ ). При проведена бинарна логистична регресия и референт пациенти  $\leq 45$ г. OR за вътреболнична смърт е 2,343, 95% CI 0,635– 8,651,  $p = 0,201$ .

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

Например в голямо съвременно проспективно, обсервационно проучване, проведено сред 24,125 пациента, базирано на China Acute Myocardial Infarction Registry честотата на вътреболнична смъртност (2.0% срещу 7.0%;  $p < 0,0001$ ) е била сигнификантно по-ниска при младата група пациенти (Lv и съавт., 2021).

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

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

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

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

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

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

Santo и съавт. (2012) при полов поданализ и съобразявайки клиничната презентация съобщават честоти достигащи 10,2% за мъже и 15,3% за жени  $<45$ г., представящи се без гръдна болка, като определят безболковата презентация, като един от най-силните предиктори за вътреболнична смъртност при млади жени.

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

### *- Група 1*

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

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

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

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

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

- Група 2

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

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

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

Женският пол е определян като такъв с по-лоша прогноза сред младите пациенти с ОМИ в повечето налични съобщения. Така DeFilippis и съавт. (2020) считат, че дори след корекция спрямо разликите в РФ и лечението в Young MI registry study младите жени са имали по-висока честота на смърт по всяка причина. Няколко проучвания посочват двукратно по-висока смъртност при женския пол (Mehta и съавт., 2016; Chandrasekhar и съавт., 2018). The Partners YOUNG-MI Registry (DeFilippis и съавт. 2020) не откриват разлика във вътреболничната смъртност между половете, като дори при мъжете е по-висока, но корегираната дългосрочна смъртност по всяка причина при младите жени 1.63 пъти по-висока от тази при младите мъже. The Partners YOUNG-MI Registry study доказва, че младите жени с МИ са по рядко подложени на СКАГ и реваскуларизация и по-рядко лекувани според гайдлайните в сравнение с мъжете. Те по-рядко са със STEMI и по-често имат NOCD, ЕКБ и по-слабо

изразено атеросклеротично засягане. Според GENESIS PRAXY (Khan и съавт., 2013) младите жени значително по-често се представят без гръдна болка, от мъжете, което е една от детерминантите за по-висока болнична смъртност при тях. Според VIRGO study младите жени с МИ освен всичко имат и по-тежък РФ профил, сравнено с мъжете (Bucholz и съавт., 2017). Всички тези особености биха могли да са част от причината за по-лоша прогноза при жените от младата възрастова група. И все пак относно болничната смъртност във VIRGO study женския пол не е бил предиктор за по-висока такава.

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

## **8. Едно- и двугодишно проследяване**

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

Още преди широкото навлизане на интервенционалната реперфузионна стратегия при лечението на ОКС, проучвания от 80-те и 90-те години предполагат, че резултатите са по-благоприятни при млади пациенти с ИБС, отколкото всяка група от по-възрастни пациенти до 7 години след хоспитализация (Klein и съавт., 1987; Chen и съавт., 1995; Zimmerman и съавт., 1995). Младата възраст е определяна като независим прогностичен фактор за благоприятно клинично протичане след ОМИ във всички възрастови диапазони (Goldberg и съавт., 1998).

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

при млади пациенти със STEMI, в сравнение с NSTEMI и четвърто по-слабо изразен коморбидитет.

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

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

Смъртността на края на първата година в група 1 е сигнификантно по-ниска в сравнение с група 2 (3,4% спрямо 13,3%;  $p = 0,044$ ), като предвид липсата на смъртни случаи във втората година от проследяването, разликата за целия период става по-значима (3,4% спрямо 15,5%;  $p = 0,021$ ). Резултатите по отношение на този показател са по-лоши от съобщените Chen и съавт. (2014) сравняващи прогнозата в три възрастови групи пациенти с ОМИ (<45г.; 45-60г. и >60г. ) като едногодишната смъртност е била съответно 0%, 0,43% [95%CI: 0–0,91%] и 2,26% [95%CI:1,65–2,87%] ( $p < 0.001$ ), от Lv и съавт. (2021), които посочват 1,5% спрямо 7,9% за смърт по всякаква причина при 2-годишно проследяване на групи пациенти с ОМИ съответно под и над 45г. ( $p < 0,0001$ ), като разликата е със статистическа значимост. Като средносрочна прогноза (среден период на проследяване 3,0г.) Rathod и съавт. (2016) отчитат отново по-ниски нива на смърт по всяка причина в сравнение с настоящия анализ: сигнификантно по-ниска смъртност при младите пациенти, сравнено с тези над 45г. (2,7% срещу 12,5%;  $p < 0,0001$ ). Младата възраст е определена като предиктор за по-добра прогноза по отношение на смърт по всяка причина. В проследената в настоящето проучване пациентна популация при проведена

бинарна логистична регресия младата възраст е предиктор за по-ниска едногодишна смъртност по всяка причина, с гранична сигнификантност ( $p=0,062$ ; OR 4,282: 95% CI, 0,931-19,706), а за двугодишен период влиянието е още по-изразено ( $p=0,035$ ; OR 5.060: 95% CI, 1,113- 22,995). Съответно младата възраст е предиктор за по-добра прогноза по отношение на смъртност за периода на проследяване и не се оказва фактор по отношение на нито едно от останалите MACE по отделно или за съвкупността от нежелани събития при двугодишно проследяване ( $p= 0,747$ ; OR 1,208: 95% CI, 0,383- 3,812).

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

Съответно резултатите относно преживяемост (96,6%) и преживяемост без MACE (70,7%) в проследената българска млада популация са по-неблагоприятни в сравнение с предходни анализи. Fournier и съавт. (2004) съобщават за преживяемост от порядъка на 99% и преживяемост без MACE – 88% при едногодишно проследяване.

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

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

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

Agora и съавт. (2019) в ARIC Community Surveillance Study при сравнение на половите различия в прогнозата на млади пациенти с ОМИ (35-54г.) съобщават за нива на едногодишна смъртност по всяка причина при жените и мъжете, съответно 9% срещу 7%, а сърдечно съдова такава - 5% срещу 3% (P=0,08). Посочените стойности надхвърлят тези в проследената българска популация в настоящето проучване. След коригиран анализ за раса, географско местоположение на болницата и година на приемане, рискът от 1-годишна смъртност по всякаква причина е бил сравним при жените и мъжете (HR = 1,10; 95% CI: 0,83 – 1,45).

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

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

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

Основен дял на нежеланите събития за група 1 заема рецидив на стенокардия (19,6%), последвано от рехоспитализация по повод СН (7,1%) и непланирана реваскуларизация при 5,4% от пациентите за първата година; рецидив на стенокардия е бил най-чест в група 1 и за втората година при 7,1% от пациентите, а останалите събития са с много ниска честота. Рецидивът на стенокардия е с по-висока честота при младите пациенти в сравнение с възрастните за целия проследен период, въпреки че това нежелано събитие заема съществен дял и в група 2.

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

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

Високи нива на MACE дефинирани като смърт по всяка причина, рекурентен МИ, инсулт и ревакуларизация на таргетна лезия (TVR) съобщават Rathod и съавт. (2016) в данни от обсервационно кохортно проучване, включващо 3618 пациента със STEMI, третирани с primary PCI за среден период на проследяване 3.0г.- 12.8% срещу 22.9%;  $p < 0.0001$  за групи  $\leq 45$ г. и  $> 45$ г., като предвид разликите в дефинициите на MACE има относително съответствие с данните от настоящето проучване, а по отношение на рекрентния МИ също се отчита сходство с нашите резултати.

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

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

Включването на рецидивът на стенокардия в нежеланите събития е от значение, особено за младата популация пациенти след ОМИ. Според TRANSLATE-ACS Study 29.3% от пациентите с ОМИ съобщават за ангинозна симптоматика до 6 седмица след PCI, а 38,9% за период от 12м., като и в двата случая основен предиктор за поява на събитието е младата възраст. Изненадващо непълната ревакуларизация след PCI не е била фактор за поява на ангина (Fanaroff и съавт., 2017). В проучванията PREMIER and TRIUMPH

честотата на ангина след ОМИ е около 20% и също е наблюдавана по-висока честота при млади пациенти (Maddox и съавт., 2008; Doll и съавт., 2016).

Висока честота на ангина след МИ се съобщава и при пациенти без обструктивна КАБ, която е по-честа при младата популация пациенти, както сочат и резултатите от настоящия анализ. Според мултицентрови проучвания 1 от 4 пациенти съобщават за ангина до 1г. след МИ и честотата е поне толкова висока като при пациенти с обструктивна КАБ. Съответно честотата на рехоспитализация не се различава сигнификантно. Предвид невъзможността за интервенционално повлияване при тези пациенти е необходима по-агресивна медикаментозна терапия, базирана на препоръките, с програми за подобряване на кълмплайънса на пациентите (Grodzinsky и съавт., 2015).

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

Ранното идентифициране на стресовите разстройства след МИ е от особено значение при млади пациенти, където те от една страна са по-чести, от друга резултат в социални, психологически и икономически последствия поради намалена трудоспособност в разцвета на живота и от трета са фактор за последващи неблагоприятни СС събития. Психичното здраве на тези пациенти

би следвало да е фокус в рехабилитационните програми след МИ (Grodzinsky и съавт., 2015).

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

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

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

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

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

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

Lv и съавт. (2021) определят ФИЛК, ниво на креатинин и ниво на образование като променливите, свързани с 2-годишната смъртност при млади пациенти. Кумулативните нива на смърт по всяка причина и МАСЕ са сравними между младите жени и по-възрастните мъже.

Trzeciaki съавт. (2017) определят като най-силни независими предиктори, увеличаващи 12-месечния риск от МАСЕ при пациенти на възраст под 40 години

- клас 3 или 4 по Килип при представяне ([HR], 6,82; 95% CI, 3.44–13.52; P <0,0001) и всяко 5% намаление на ФИЛК (HR, 1,29; 95% CI, 1.16–1.43; P <0,0001), оценено по време на хоспитализация, по повод ОМИ.

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

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

Fournier и съавт. (2004) определят дългосрочната прогноза и функционалния статус при млади пациенти с ОМИ като не толкова благоприятни, особено при налична намалена ФИЛК и периферна артериална болест.

Според Shiraishi и съавт. (2005) младите пациенти с МАСЕ, в сравнение с тези без са имали сигнификантно по-често МКБ, а при по-възрастните пациенти, тези с МАСЕ са били по-често с МКБ, предходен МИ и сигнификантно по-дълъг болничен престой в сравнение с пациентите без МАСЕ. ФИЛК не е била

предиктор за МАСЕ при нито една от групите (NS) при средносрочно проследяване.

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

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

В съответствие с данните от настоящия анализ, че младите пациенти с наличие на повече РФ са имали по-голяма вероятност за МАСЕ до втората година отново се подчертава належащата нужда от ранна идентификация и модификация на РФ при млади пациенти и насърчаване на придържане към ефективна вторична профилактика.

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

## **Ограничения**

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

## **Заключение**

България принадлежи към регион с висока СС заболяемост и смъртност. Въпреки това данните, засягащи особеностите на младите пациенти с ОМИ са оскъдни. Независимо от ниската честота на остри коронарни инциденти при млади индивиди, те могат да доведат до съществени социални, психологически и икономически последици, когато настъпят в трудоспособна възраст при пациенти с очаквано голяма продължителност на живота.

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

Подчертава се нуждата от ранно разпознаване на коригируемите РФ, подобряване на първичната и вторична профилактика, инициация на образователни програми с оглед скъсяване времето за представяне на пациентите, подобрен достъп до медицинска помощ и висока информираност на клиницистите с цел ранно разпознаване на заболяването и съответно по-

ефективно лечение с оглед намаляване на заболяемостта, инвалидизацията и смъртността при тази група пациенти, определяна изходно като нискорискова.

## VII. ИЗВОДИ

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

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

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

Изследваната пациентна популация и в двете възрастови групи е изходно по-високорискова спрямо сходни популации, описани в предходни проучвания. Младите пациенти с ОМИ имат същите традиционни за ИБС РФ, но се отличават със специфичен рисков профил. Наблюдават се сигнификантни разлики в двете групи по отношение на 3 РФ - тютюнопушене, АХ и обезитас и гранична сигнификантност за ЗД. Младите пациенти имат значително по-висока честота на РФ - мъжки пол и тютюнопушене и по-ниска на АХ, обезитас и ЗД.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Относително благоприятна е прогнозата при млади пациенти след ОМИ по отношение на смърт по всяка причина, но не и по отношение на МАСЕ за двугодишен период. Установяваме висока честота на нежелани събития при младата популация. Необходимо е сравнение със здрави индивиди от фоновата популация, съответстващи по пол и възраст за екзактна прогностична оценка.

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

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

12. Подчертава се необходимостта от ранно разпознаване на модифицируемите РФ, подобряване на първичната и вторична превенция, инициация на образователни програми за млади хора с оглед скъсяване на

времето до първи медицински контакт, повишаване осведомеността на клиницистите за разпознаване на това състояние и по-ефективно лечение на тази конкретна група от населението, изходно приемана за нискорискова с цел редуциране на инвалидността и преждевременната смъртност от ССЗ.

## VIII. ПРИНОСИ

1. За първи път в България се извършва оценка на изходните характеристики, рисковия профил, клиничното представяне, ангиографската находка, вътреболничните и двугодишни резултати при млади пациенти на възраст  $\leq 45$ г. с ОМИ, като получените данни са сравнени с тези при пациенти  $>45$ г. с ОМИ (оригинален принос; научно-приложен принос).

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

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

4. Представя се характерен ангиографски профил на младия пациент с ОМИ: по-слабо атеросклеротично засягане, преобладаване на ЕКБ, най-често засягане на LAD като IRA, по-рядко засягане на LMA и сигнификантно по-висока честота на МИ при необструктивна КАБ (потвърдителен принос).

5. Определяне на проследена млада българска популация пациенти с ОМИ като високорискова, с риск доближаващ се до този на възрастните пациенти (оригинален принос; научно- приложен принос).

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

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

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

## **IX. Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд:**

### *Публикации:*

1. Dimitrova IN. Acute myocardial infarction in young individuals: Demographic and risk factor profile, clinical features, angiographic findings and in-hospital outcome. Cureus 15(9): e45803. doi:10.7759/cureus.45803
2. Димитрова ИН, Трендафилова Д. Миокарден инфаркт при бременни. Сърдечно-съдови заболявания, 2023, 54(2), 35-41.
3. Димитрова ИН, Трендафилова Д. Миокарден инфаркт при необструктивни коронарни артерии (MINOCA). Сърдечно-съдови заболявания, 2023, 54(2), 3-11