

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Доц. Николай Григоров Димитров

ДИСЕРТАЦИЯ

София, 2012

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

Доц. д-р Николай Григоров Димитров

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

**дисертационен труд за придобиване
на научна и образователна степен “Доктор на
науките” по научната специалност 03.01.47 –
Кардиология**

**София
2012**

СЪДЪРЖАНИЕ

Увод	5
I. Литературен обзор	9
1. Дефиниции	9
2. Епидемиология	10
3. Патофизиология и патогенеза	11
4. Диагноза и оценка на риска	18
5. Лечение	36
II. Цел и задачи	67
III. Методи	68
1. Материал на проучването	68
2. Кардиологично изследване	68
3. Медикаментозна терапия	71
4. Оценка на риска	72
5. Избор на стратегия	73
6. Инвазивно изследване и интервенция	74
7. Групи от изследвани лица	80
8. Проследяване	81
9. Статистически анализ	81
IV. Резултати	83
1. Анализ на цялата изследвана група	83
2. Сравнение на пациентите според избора на стратегия	90
3. Подгрупов анализ	104
V. Дискусия	186
1. Анализ на цялата изследвана група	186
2. Сравнение на пациентите според избора на стратегия	193
3. Сравнение на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия в зависимост от наличието или липсата на захарен диабет	198
4. Сравнение на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия в зависимост от наличието или липсата на хронична бъбречна недостатъчност	201
5. Сравнение на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия в групи с различен рисков профил	204
VII. Изводи	207
Приноси	209
Библиография	210

Най- често използвани съкращения и акроними

ИБС	- исхемична болест на сърцето
МИ	- миокарден инфаркт
СН	- сърдечна недостатъчност
ОКС	- остър коронарен синдром
СКАГ	- селективна коронарна ангиография
РСІ, ПКІ	- перкутанна коронарна интервенция
ЕКГ	- електрокардиограма
ОМИ	- остър миокарден инфаркт
НАП	- нестабилна ангина пектори
NSTEMI	- остър инфаркт на миокарда без ST елевация
STEMI	- остър инфаркт на миокарда с ST елевация
ЗД	- захарен диабет
ХБН	- хронична бъбречна недостатъчност
VCAM	- vascular cell adhesive molecule
ICAM	- intercellular adhesive molecule
ESC	- European Society of Cardiology
АНА	- American Heart Association
ACC	- American College of Cardiology
MACE	- major adverse cardiac events; неблагоприятни сърдечно-съдови събития
CCS	- Canadian Cardiovascular Society
ХАНК	- хронична артериална недостатъчност на крайниците
АКБ	-аорто-коронарен байпас
БТЕ	-белодробен тромбоемболизъм
LM	- left main; ствол на лява коронарна артерия
LAD	- лява предна десцендентна коронарна артерия
LCx	- лява циркуферентна артерия
RCA	- дясна коронарна артерия
Tn	- тропонин
СРК	- креатинин фосфо-киназа
КМП	- кардиомиопатия
CRP	- С-реактивен протеин
BNP	- мозъчен тип натрий-уретичен пептид
Clcr	- клирънс на креатинина
GFR	- гломерулна филтрация
ЕхоКГ	- ехокардиография
ЯМР	- ядрено-магнитен резонанс
СТ	- компютър томограф
IVUS	- intravascular ultrasound; вътресъдов ултразвук
FFR	- fractional flow reserve
ОСТ	- optical coherence tomography; оптична кохерентна томография
ГДП	- горни дихателни пътища
АХ	- артериална хипертония
АН, С/ДАН	- артериално налягане, систолно / диастолно артериално налягане
ХОББ	- хронична обструктивна белодробна болест
NO	- азотен окис
ФИ	- фракция на изтласкване

ACE	- ангиотензин-конвертиращ ензим
АРБ	- ангиотензин рецепторен блоккер
ЛК	- лява камера
LDL	- липопротеини с ниска плътност
VLDL	- липопротеини с много ниска плътност
HDL	- липопротеини с висока плътност
ТГ	- триглицериди
НФХ	- нефракциониран хепарин
НМХ	- ниско-молекулярен хепарин
НIT	- хепарин-индуцирана тромбоцитопения
aPPT	- активираното парциално тромбопластиново време
ДТИ	- директни тромбинови инхибитори
НСПВС	- нестероидни противовъзпалителни средства
COX	- циклооксигеназа
ADP	- аденозин дифосфат
DES	- drug-eluting stent; медикамент-излъчващ стент
ТИА	- транзитрна исхемична атака
ИТМ	- индекс на телесна маса
MDRD	- Modification in Diet in Renal Disease
МЕТ	- метаболитни еквиваленти
ЛББ	- ляв бедрен блок
ДББ	- десен бедрен блок
СО	- стандартно отклонение
ДИ	- доверителен интервал

Увод

Сърдечно-съдовите заболявания понастоящем са основната причина за заболяемост и смъртност и съобразно анализи се очаква това да остане така в бързо развиващите се страни към 2020 година (1). От групата на тези заболявания коронарната болест и манифестацията ѝ под различни клинични форми са преваляващи и се свързват с висока степен на заболяемост и смъртност. Клиничното представяне на исхемичната сърдечна болест (ИБС) включва тиха стенокардия, стабилна стенокардия, нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт (МИ), сърдечна недостатъчност (СН), внезапна сърдечна смърт. Пациентите с гръдна болка заемат голям дял от спешните хоспитализации в Европа. Независимо от новите възможности за диагностика и лечение, честотата на смърт, МИ и повторна хоспитализация при пациентите с остър коронарен синдром (ОКС) остава висока.

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

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

1. Медицина на доказателствата и стратегии за подобряване на качеството на прилаганите здравни грижи за пациентите със сърдечно-съдови заболявания

Медицината, основана на доказателства, е оформена на базата на големи рандомизирани проучвания и мета-анализи. Тя съдържа основни стратегии на поведение в диагностично и терапевтично отношение, като всяка методика или всеки медикамент на избор има своето показание за приложение със съответно ниво на достоверност, извлечено благодарение на съществуващите европейски и американски проучвания, мета-анализи и регистри. От тук се оформят и признатите ръководства за диагностика, лечение и проследяване, първична и вторична профилактика, както и рехабилитационни грижи при пациентите, класифицирани в съответни нозологични групи и стратифицирани по ниво на риск (2). Изработването на такива модели на поведение улеснява практикуващия клиницист в методологията на диагностичния алгоритъм и в избор на най-подходяща и с минимални странични реакции терапевтична схема. Изработването на такива протоколи на поведение е в отговор на нуждата на обикновения клиницист да има ясен, удобен и достъпен алгоритъм на поведение при диагностицирането на възникнал проблем и на тази база да проведе, съобразено с диагностичния алгоритъм, подходящо и минимално увреждащо лечение, като се има предвид и факторът време. Няколко са основните организации, които участват в изработването на тези ръководства. Това са Американският Колеж по Кардиология; Американската Кардиологична Асоциация (3, 4) и Европейското Дружество по Кардиология. Ръководствата, изработени от тези общности, са основа за поведение и описват чрез консенсусен документ диагностичните и терапевтични способности, преценени като подходящи при болшинството пациенти с дадено заболяване и при най-честите наблюдавани и очаквани условия и събития. Тези ръководства дефинират „правилата” или стандартите при прилагане на медицински грижи.

Използваните опорни точки за изработване на тези ръководства се базират на:

- Claims data- най-евтиният източник на информация, но с най-ниско ниво на достоверност и високо ниво на грешка и неточност;

- Ретроспективни анализи – дават по-точна информация по проследявания проблем, но са по-скъпи и обработването на информацията е трудоемко, поради наличието на множество записи по даден проблем за всеки проследяван пациент;
- Проспективни анализи – ключов източник за качествени и точни данни, позволяващи да се направят изводи за подобряване на диагностичните и/или терапевтичните стратегии. В много центрове са изработени стандартни протоколи, например за селективна коронарна ангиография (СКАГ) и перкутанна коронарна интервенция (ПКИ, PCI), които се събират и използват за създаване на бази от данни за самата институция, интеринституционално (например Northern New England Cardiovascular Disease Study Group (5) или за създаването на национални регистри (например Society of Thoracic Surgery of the American College of Cardiology's National Catheterization Data Registry, както и вече включеният в действие Български Национален регистър за PCI). Участието в тези регистри и бази от данни позволява анализ и сравнение на данните и внасяне на подобрения на регионално или национално ниво в съответната сфера на здравни грижи.
- Събиране на данни за клиничния изход (смъртност, повторен МИ, мозъчен инсулт, повторни хоспитализации поради декомпенсация, функционален клас) при популация от пациенти с определено заболяване или след извършена терапевтична процедура, както и влиянието на редица конституционални фактори, биохимични показатели, медикаментозни средства и други върху клиничния изход – скъп и трудоемък източник на данни, на който силно влияние оказват и странични клинични и социоекономични фактори.

Обхващайки всичко казано, ръководствата обобщават и оценяват наличните доказателства по даден въпрос с цел да помогнат на клиницистите да отдиференцират най-добрата стратегия на поведение при типичен за заболяването пациент, вземайки предвид очакваните последствия, както и стратификацията на риска при съответно диагностично и терапевтично поведение.

На тази база са оформени скали, градиращи по сила и тежест съответните ниво на доказателственост и сила на препоръка:

- **Класове на препоръка**

Клас I	Доказателства и / или всеобщо съгласие, че дадено лечение или процедура носи полза, употребява се и е ефективно.
Клас II	Противоречиви доказателства и / или разнопосочни мнения за ползата и ефикасността на прилаганото лечение или процедури.
Клас IIa	Натежават доказателствата, че лечението / процедурата са по-скоро полезни/ефикасни.
Клас IIb	Ефикасността и ползата се показват слабо от наличните доказателства.
Клас III	Доказателства и / или всеобщо съгласие, че дадена процедура или лечение не носят полза, в някои случаи могат и да навредят

- **Ниво на доказателственост**

Ниво на доказателственост A	Данните са събирани от многоцентрови, рандомизирани, клинични проучвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост B	Данни, събрани от едноцентрови клинични проучвания или големи, нерандомизирани студии.
Ниво на доказателственост C	Консенсуси на експерти и / или малки проучвания, ретроспективни анализи и регистри.

I. Литературен обзор

1. Дефиниции

Добре известно е, че ОКС в неговите различни клинични презентации включва в известна степен сходен патофизиологичен субстрат. Патоанатомичните, ангиоскопични и биологични изследвания показват, че руптурата на атеросклеротичната плака или ерозията в нея с последваща различна степен на тромбозиране в същата област, както и дисталната емболизация водят до нарушение в перфузията на подлежащия миокард. Това са основните патофизиологични механизми при по-голямата част от ОКС.

Тъй като това са състояния, изискващи спешно лечение, са оформени скали за рисковата стратификация, позволяващи на клинициста бързо и точно да се ориентира в характера на ОКС и да прецени необходимостта от консервативно лечение или спешна коронарна реваскуларизация, като всичко това е ориентирано и към индивидуалния пациент. Водещият симптом е гръдната болка, но класификацията на пациентите се основава на специфични характеристики от ЕКГ. Две категории пациенти могат да се срещнат:

- Пациенти с гръдна болка и персистираща елевация на ST сегмента > 20 минути. Състоянието се нарича ОКС с ST сегмент елевация и рефлектира в остра тотална коронарна оклузия. По-голямата част от пациентите развиват остър миокарден инфаркт (ОМИ) с ST елевация. Терапевтичната цел е да се постигне бърза, постоянна и пълна реперфузия на оклудирания артерия чрез първична ангиопластика или фибринолитична терапия (6).

- Пациенти с остра гръдна болка, но без персистираща ST елевация. Те се представят с персистираща или преходна ST сегмент депресия или инверсия на T вълната, изоелектрични T вълни или псевдонормализация на последните, или липсват промени в ЕКГ при представянето на пациентите с гръдна болка. Началната стратегия при тези пациенти започва с мероприятия за облекчаване на болката и исхемията, мониториране на серия от ЕКГ записи и повторно изследване на маркерите за миокардна увреда. Работната диагноза при тези пациенти може да се промени от нестабилна ангина пекторис (НАП)

през ОМИ без ST елевация и да прогресира до ОМИ с ST елевация в зависимост от биохимичните маркери и цялостното клинично-лабораторно наблюдение на пациента, както и исхемичната генеза на оплакванията да бъде изключена в окончателната диагноза. Тази група от пациенти е целевата група, дефинирана в настоящата разработка (7-10).

Диагнозата, поставена въз основа на изброените показатели, е водеща при оформяне на специфичната терапевтична стратегия.

2. Епидемиология

Диагнозата МИ без ST елевация (NSTEMI – non ST elevation myocardial infarction) се установява по-трудно и поради това има недостатъчно данни за разпространението ѝ в популацията. В допълнение, в последните години определението за МИ претърпя промени благодарение на въвеждането на нови и по-точни биомаркери за обективизирането му (11). В този контекст разпределението на NSTEMI / STEMI (ST elevation myocardial infarction) се базира основно на създадените мултицентрови проучвания и регистри (12-21). Нещо повече, достъпните данни показват, че годишната честота на случаите с NSTEMI е по-голяма в сравнение с STEMI. Съотношението между двете клинични прояви се мени непрекъснато, но се отбелязва видима тенденция за нарастването на случаите с NSTEMI, като не е установена до този момент ясна причина за това (22). Едно от обясненията в тази насока е полагането на усилия и разработването на програми за превенция на коронарната болест в последните 20 години (23-26). Извадка от регистрите и проучванията показва годишна хоспитализация за NSTEMI от порядъка на 3%. Няма точни данни за това за Европа като цяло, поради липсата на единен център за здравна статистика. Като цяло, честотата на заболяването е променлива, с ясен градиент от запад на изток, с най-висока честота на изява и смърт в Централна и Източна Европа.

Прогнозата на заболяването се базира на проследяването на над 100 000 пациента. Данните показват, че смъртността в общата популация на първи и шести месец е по-голяма в сравнение с тази при пациентите от рандомизираните клинични проучвания. Болничната смъртност е по-голяма в групата с ОКС с ST елевация в сравнение с групата с ОКС без ST елевация (7 срещу 5%), като на първия месец съотношенията се изравняват

(12 срещу 13%, съответно), а при дългосрочно проследяване смъртността при NSTEMI надвишава тази при STEMI (27-29). Разликите в непосредственото преживяване и дългосрочното проследяване на пациентите за двете групи вероятно се базират на превалиране на по-възрастни пациенти в групата с ОКС без ST елевация, с налични коморбидни състояния като захарен диабет (ЗД) и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН).

Изводи:

- ОКС без ST елевация е по-честа проява на ИБС отколкото ОКС с ST елевация;
- За разлика от ОКС с ST елевация, където повечето значими живото-застрашаващи събития се развиват рано след изявата, при ОКС без ST елевация тези събития се развиват протрахирано, дни до седмици след първоначалната проява;
- Смъртността при NSTEMI бързо се изравнява, а при дългосрочно проследяване и надвишава тази при STEMI.

Всичко казано до тук показва, че стратегиите при лечение и проследяване на пациентите с ОКС без ST елевация трябва да обхващат както острия период, така и да включват дългосрочни опции.

3. Патофизиология и патогенеза

Атеросклерозата е хроничен, мултифокален, възпалителен процес, медиран от имунологични механизми, включващ фибропролиферативни елементи в средните и големи артерии, който се отключва главно от кумулирането на липиди в тях (30). Коронарната артериална болест включва два основни процеса: фиксиран и трудно обратим процес на постепенно съдово стеснение, който се развива бавно за десетилетия (атеросклероза), и динамичен, потенциално обратим процес на внезапен и непредвидим като протичане и прогресия път, причиняващ бърза, пълна или частична оклузия на

коронарния съд (тромбоза или вазоспазъм). Възможно е съчетание и на двата механизма. Съобразно това, симптоматичната коронарна увреда включва смесица от хронична атеросклероза и остра тромбоза с разностепенно преобладаване на едно от двете състояния. В общия случай атеросклерозата преобладава при пациентите с клиника на стабилна стенокардия, докато тромбозата е основен патогенетичен механизъм в групата на ОКС.

ОКС е животозастрашаващо събитие, проява на атеросклеротичен процес, при който преципитиращ фактор е острата тромбоза. Последната е резултат на ерозия или руптура на липидната плака с или без насложена вазоконстрикция, което като цяло причинява внезапно, критично ограничаване на кръвотока. В комплекса на дестабилизиране на атеросклеротичната плака основно, ключово място заема възпалението (30, 31). Съобщават се редки случаи на ОКС с неатеросклеротична етиология като артериити, травма, дисекация, тромбоемболизъм, вродени аномалии, кокаинова злоупотреба, усложнения при сърдечна катетеризация.

Ключовите патофизиологични елементи на процеса ще бъдат разгледани в следният ред:

- Възпалението като основен провокиращ и поддържащ фактор за атерогенезата

Левкоцитите представляват главния клон клетки, които, при започване на процеса на отлагане на липиди в ендотела, кумулират на мястото на липидно натрупване посредством диапедеза. Доказано е, че този процес започва на много ранен етап от началото на хиперхолестеролемичното състояние. Левкоцитите проникват в интимата на съдовете, където „поглъщайки“ натрупаните липиди се превръщат в пенести клетки (foam cells). Експресията на точно определени левкоцитни адхезивни молекули от ендотелните клетки регулира потока на макрофаги и Т клетки в ендотела. Част от голямото семейство на имуноглобулините са съдовата клетъчно-адхезивна молекула-1 (vascular cell adhesive molecule-1 – VCAM-1) и междуклетъчната адхезивна молекула-1 (intercellular adhesive molecule-1 – ICAM-1) (31-33). Селектините са друга голяма категория от левкоцитни адхезивни молекули. Е-селектинът (E -endothelial) е молекула, която селективно насочва полиморфнонуклеарните левкоцити, среща се експресирана в ранните стадии на образуване на атерома, а също се намира експресирана при защитните реакции в процес

на бактериално възпаление (34). Друга важна молекула, намерена като експресирана от ендотелните клетки, покриващи атерома при хора е Р-селектинът (Р от platelet) (35, 36), който също се доказва и при експериментална атеросклероза (37-39). Етапът, последващ адхезирането на левкоцитите към ендотела, е проникването им в съдовата стена. Това е възможно след получаване на сигнали от група протеини, наречени цитокини или хемокини, за които се знае, че се произвеждат от обикновените клетки при наличието на възпалителни фактори. Такива са: МСР-1, интерлевкин-1, интерлевкин-8, фракталкин (40-42).

Макрофагите пенести клетки, образувани в клетъчната стена, служат не само като резервоар за ексцесивното количество липиди, но и като клетки, произвеждащи голямо количество проинфламаторни молекули, като различни цитокини и също тромбоцитен активиращ фактор. Въведен е терминът естествен имунитет, описващ точно този възпалителен отговор, който не е в резултат на антигенна стимулация.

Т- хелперните клетки, участващи в процеса се разделят на два основни клона. От една страна са Т-1 хелперите, които произвеждат цитокини като интерферон гама, лимфотоксин, CD-40 лиганд, и тумор-некротичен фактор алфа. Този клон е отговорен за процесите на дестабилизация на атеросклеротичната плака и потенцира тромбогенността на плаката. Цитолитичните Т клетки (експресиращи CD8) произвеждат цитотоксични фактори, които потенцират цитолизата и апоптозата на гладко-мускулни клетки, ендотелни клетки и макрофаги (43, 44). Смъртта на всеки един от тези три типа клетки може да бъде наблюдавана в атеросклеротичната плака и причинява прогресия на плаката, води също и до известните усложнения на атеросклеротичната плака. Ролята и мястото на В клетките и хуморалния имунитет в атеросклеротичния процес са все още недостатъчно проучени.

- Вулнерабилна плака

Атеросклерозата не е линеен, еднопосочен процес, а заболяване с алтерниращи фази на стабилност и дестабилизация. Внезапната промяна на клиничните симптоми при пациентите се свързва с нестабилност на плаките. Плаката, склонна към нестабилитет, съдържа голямо липидно ядро, малко количество гладкомускулни клетки, висока

концентрация на клетки на възпалението и тънка фиброзна шапка, покриваща липидното ядро (45). Вулнерабилността на атеросклеротичната плака зависи и от циркуферентния съдов стрес, локализацията и размера на плаката, както и от въздействието на кръвотока върху вътресъдовата повърхност на плаката. В допълнение към руптурата на атеросклеротичната плака, възникването на ерозия в нея е също важен механизъм за възникване на ОКС. Появата на ерозия в плаката привлича формените елементи на кръвта на мястото, с образуване на тромб на повърхността на плаката, докато при руптура на плаката тромбът обхваща дълбоките слоеве на плаката, включващи липидното ядро. Това води до уголемяване и бърза прогресия на плаката, ако тромбът не се акомодира при позитивното ремоделиране.

Фиброзната шапка съдържа висока концентрация на колаген тип 1 и може да понесе голям тензионен стрес, без да се разкъса. Независимо от това, обаче, там протичат динамични процеси, обикновено балансирани между колагеновата синтеза, медирана от растежните фактори и деградацията му от протеазите, чието действие се потенцира от активирани макрофаги. Апоптозата на гладкомускулните клетки също е процес, който дестабилизира фиброзната шапка на липидната плака. Инфилтрацията с макрофаги се показва от няколко патофизиологични проучвания: концентрацията на макрофаги е 6 до 9 пъти по-голяма при нестабилните плаки в сравнение със стабилните, възпалителните клетки се представят основно от Т-лимфоцити на мястото на руптура, които произвеждат различни цитокини. Последните стимулират към пролиферация гладкомускулните клетки и активират макрофагите (46). Тези клетки произвеждат и протеази, които разграждат извънклетъчния матрикс. Ин витро макрофагите предизвикват разграждане на колагена от фиброзната шапка, а протезните инхибитори могат да блокират този процес.

- Коронарна тромбоза

Централната роля на тромбозата в генезата и развитието на ОКС се показва основно от аутопсионни данни (47, 48) и от ангиографски и ангиоскопски установени тромби във „виновната артерия и на мястото на виновната плака” (49). В допълнение, намирането на биохимични данни за генериране на тромбин и активиране на тромбоцитите (50), както и на доказателства за подобряване на състоянието при

използването на антитромботично лечение, допринасят за разбирането на ролята на тромбозата при развитието на ОКС.

Коронарната тромбоза обикновено се развива на мястото на вулнерабилна плака. След руптуриране на плаката се разкрива богатото на липиди ядро, което е изключително тромбогенно и е богато на тъканни фактори (51). Тромбозата, която се развива на мястото на руптура или ерозия в плака, може да доведе до бърза промяна в тежестта на съдовото стеснение на мястото, предизвиквайки субтотална до тотална оклузия на съда. Образуваният тромб е богат на фибрин и оклузира напълно съда при STEMI, докато при ОКС без ST елевация тромбът е богат на тромбоцити и предизвиква частична или интермитентна оклузия.

Спонтанната тромболиза може да обясни транзиторните епизоди на тромботична субоклузия / оклузия на виновната артерия, както и свързаната с това исхемия. Богатият на тромбоцити тромб на мястото на руптура или ерозия на нестабилната плака може да се фрагментира на множество частици, които, емболизирайки периферно, причиняват оклузия на малките интрамурални артериоли и капилляри. Тези тромбоцитни емболи водят до развитие на малки полета на перисъдова миокардна некроза в местата, кръвоснабдявани от виновната артерия, и по този път водят до освобождаване на биохимични маркери на миокардна увреда (46, 47).

- Вулнерабилен пациент

На този етап от експериментални и клинични доказателства има достатъчно данни, за да се предположи, че генезата и развитието на нестабилната плака при пациентите с ОКС са мултифакторни. При пациентите с ОКС са документирани различни места на руптура на плаките, както с, така и без интракоронарна тромбоза, придружени с различна степен на повишаване на нивата на системните фактори на възпалението и вътресъдова тромбоза, както и активиране на коагулационната каскада (52-54). Хиперхолестеролемията, тютюнопушенето и високите нива на фибриноген са фактори, за които се съобщава, че допринасят за дестабилизирането на пациентите, водейки до тромботични усложнения.

Широкоразпространената концепция за „нестабилност“ при пациентите има важни терапевтични приложения, които включват както фокалната реваскуларизационна стратегия, така и необходимостта при отделни пациенти да се прилагат системни средства, целящи стабилизиране на високорисковия профил, предполагащ рекурентни исхемични атаки.

- Ендотелна вазодилататорна дисфункция

Минимални промени в артериалния съдов тонус значимо променят степената на миокардно кръвоснабдяване, което води до недостатъчност на кръвооросяването в покой или при усилие. Вазоспазъм обичайно се наблюдава на мястото на налична атеросклеротична плака, като възникването и потенцирането му се медира от вазоактивни субстанции (серотонин, тромбоксан А2 и тромбин), освобождавани локално от активираните тромбоцити и интракоронарната тромбоза. Беше доказано, че ендотелът е орган, съчетаващ множество функции, чиито интегритет е от първостепено значение за нормалната модулация на съдовия тонус. Ендотелната дисфункция е фактор, тясно свързан с прогнозата при пациентите, и може да се покаже чрез индуцирана вазоконстрикция с ацетилхолин или метахолин (55, 56). Прототипът на динамична коронарна обструкция, като причина на ОКС е вариантната ангина на Принцметал, при която коронарният спазъм е основната детерминанта на остро нарушението в коронарния кръвоток. Обикновено това се получава на място със субкритични до критични коронарни стенози (57).

- Акцелерираща атеросклероза

Тежката увреда на ендотела се отчита като критичното събитие, инициращо пролиферация на гладкомускулните клетки в медията на съдовете, водещо до прогресираща атеросклероза. Този процес се последва от активация на тромбоцитите, тромбообразуване и прогресивно стесняване на лумена на съда. Извадка от изследвани ангиографски пациенти от листа на чакащи за планова перкутанна ангиопластика показва, че бързата прогресия на съществуващи атеросклеротични стенози е обичайна находка при

проследяване във времето. Рискът нараства при пациентите с комплексни лезии по-бързо отколкото при тези със стабилни плаки (58).

- Вторични механизми

Редица екстракардиални механизми могат да причинят значимо до критично нарастване на кислородната консумация от миокарда, надхвърлящо компенсаторните възможности за доставка, така че да предизвикат епизод на ОКС с или без налична предходна коронарна стеноза. Механизмите, които са свързани с повишени кислородни изисквания, са фебрилитет, тахикардия, тиреотоксикоза, хиперадренергично състояние, внезапен психоемоционален стрес, повишено левокамерно следнатоварване (хипертония, аортна стеноза). Други състояния се свързват с намалена кислородна доставка. Такива са: анемия, метхемоглобинемия, хипоксемия. Състояния като стрес, екстремно физическо натоварване, прехранване, недоспиване могат да отключат изявата на ОКС (30).

- Миокардна некроза

Патоанатомична извадка от пациенти с NSTEMI ОКС демонстрира множество находки, касаещи кръвоснабдяването на миокарда от виновната артерия. Миокардът в този район може да не е органично увреден или пък да съдържа места с различна степен на некроза. При пациенти, при които се намират площи от фокална некроза в миокарда, кръвоснабдяван от стенотичната артерия, са били регистрирани рецидивиращи тромботични емболизации (51, 52). Местата на фокална некроза в миокарда се заобикалят от площ на възпаление. В клиничната практика тази интимална миокардна увреда може да бъде доказана единствено чрез сърдечните тропонини Т и I. В тези случаи пациентите се класифицират в групата на пациенти с МИ, съобразно консенсусния документ на ESC / АНА / ACC (11). Тази концепция е със сериозна клинична значимост, поради необходимостта за бързо клинично разграничаване на групите пациенти, стратификация в рисковни групи и прилагане на необходимите краткосрочни терапевтични мероприятия за отделните групи, целящо подобряване на цялостната прогноза (59, 60).

4. Диагноза и оценка на риска

4.1. Клинична изява и история на заболяването

Ранното разпознаване на акцелериращата стенокардна болка като такава от самия пациент или негови близки е първата стъпка, която води до търсене на медицинска оценка на състоянието, риска и стратегията за лечение.

Гръдната болка е симптом, характерен за нестабилната стенокардия, като специфичните ѝ характеристики позволяват на обучените медицински персонал да я класифицира като стенокардна или пък да заподозре друга подлежаща етиология. Класическото описание на гръдната болка – ретростернална, на широка площ, ирадираща към гърба, челюстта, ляво рамо, лява ръка по улнарна повърхност, към епигастриума, наличието на вегетативна симптоматика, продължителността ѝ и повлияването ѝ от нитрати и аналгетици търпи промени в последните години. Няколко причини се изтъкват за това: разделяне на таргетните групи в популацията - възрастни пациенти с редица коморбидни състояния, променящи реактивността на организма към стрес и прага на болка (ХБН, ЗД, метаболитен синдром); млади пациенти с лош метаболитен статус, при които острата изява на ИБС под формата на ОКС среща организъм без компенсаторни възможности и води до значима увреда в глобалната функция на сърдечния мускул. Това обяснява защо пациентите с NSTEMI търсят лекарска помощ поне два часа след началото на симптомите.

Въпреки все по-достъпната информация и националните програми за профилактика на исхемичната болест във всичките ѝ форми като едно от най-често срещаните заболявания, това положение не се е променило съществено в последното десетилетие. В проучването REACT (61) се изследват групите пациенти и причините за закъсняване в търсенето на медицинска помощ. Пациентите, които по-късно се обръщат за помощ, по-често са жени, които са склонни да negliжират оплакванията си, възрастни пациенти, неосигурени, чернокожи. Особено често болните се подвеждат поради факта, че очакванията за гръдната болка при сърдечна криза не съвпадат с реалните оплаквания.

Голям процент от пациентите очакват болката да е много по-силна, непоносима, разкъсваща.

Както е известно, пациентите с НАП / NSTEMI не винаги се представят с болка. Терминът тиха исхемия за първи път е въведен след голямото проучване Framingham (62). По-късно по данни от националния регистър на САЩ е установено че 1/3 от 434 877 пациента се хоспитализират с диагноза НАП / NSTEMI поради други оплаквания, различни от гръдна болка. Такива пациенти обикновено са жени, възрастни, пациенти с ЗД, болни с прояви на СН. Те имат по-малък шанс да бъдат разпознати като инфарктно-болни, по-малка вероятност да бъдат лекувани правилно и съответно с по-голям процент на вътреболнична смъртност.

Според препоръките на Европейското Кардиологично Дружество грижата за пациентите с ИБС с евентуална изява ОКС трябва да обхване етапите от първична профилактика (с контрол на рисковите фактори и идентифициране на високо-рисковите групи), бързо насочване към подходящо болнично заведение при изява на симптоми, адекватно болнично лечение и приложение на вторична профилактика. Този процес ангажира както кардиолози, така и други медицински специалисти като общо-практикуващи лекари, специалисти от доболничната медицинска помощ, рехабилитатори, липидолози и др (6-8).

4.2. Ранна стратификация на риска

Целта на тази ранна стратификация е да се определи възможно най-рано след хоспитализация с помощта на анамнезата, клиничния преглед, ЕКГ находката и данните от лабораторните изследвания риска на пациента от възникване на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие (MACE – major adverse cardiac outcome). Използват се няколко скали за оценка на риска: TIMI, GRACE, Pursuit, Frisc, SYNTAX score, Euroscore.

Оценяването на индивидуалния риск е динамично променлива стратегия и трябва да се базира на конкретната клинична ситуация и да включва възникващите промени в нея. Така например ЕКГ с 12 отвеждания трябва да бъде направено до 10 минути след първия медицински контакт и да бъде разчетено от опитен лекар. Допълнителните

отвеждания (десни гръдни и латерални: V3R, V4R, V7-9) се правят за цялостна оценка на миокардна функция. Контролни ЕКГ-записи се правят в случай на рецидив на симптомите, както и на 6-ти и 24-ти час от началото на оплакванията и при дехоспитализация на пациента.

Биохимичните изследвания изискват резултат за тропонин Т или тропонин I до 60 минути от първоначалния контакт. Тестът се повтаря след 6-12 часа при негативен резултат.

Установяване на количествения риск по някоя от въведените за това скали трябва да бъде приложен за начална оценка и за осъществяване на продължителното наблюдение и определяне на стратегия при пациента.

GRACE score (15, 16, 63, 64) – базиран е на голяма неселектирана популация от всички болни с ОКС, регистрирани в американския национален регистър. Достоверността му е валидизирана с проучванията GRACE, GUSTO-2B, Канадския и Португалския Регистър, отделно от статистика на пациентите с ОКС, преминали през Mayo Clinic. На базата на директни сравнения на този етап тази скала за оценка на риска се препоръчва като удобна за приложение при приемането и изписването на болния в ежедневната клинична практика.

Всеки рисков фактор има отделна, незивисима предсказваща стойност за вътреболнична и късна смъртност на 6 месец. Може да се изчислява автоматично на www.outcomes.org/grace.

Включва 8 показателя, които се определят при приемането и при дехоспитализацията:

- Възраст
- Сърдечна честота
- Систолно артериално налягане
- Килип клас
- Стойност на серумен креатинин
- ЕКГ – ST/T промени
- Нива на биомаркери
- Наличие на сърдечен арест при хоспитализацията

Според тази скала се оформят три групи пациенти: с нисък риск - < 1% вътреболнична смъртност, при точков сбор < 108; със среден риск – вътреболнична смъртност от 1 до 3%, при точков сбор от 109 до 140 и болни с висок риск – вътреболнична смъртност > 3%, при точков сбор > 140.

TIMI Risk score при NSTEMI (65) – базиран е на проучванията TIMI 11B, ESSENCE, TIMI-3, както и на Португалския регистър и отново на популацията пациенти с ОКС преминали през Mayo Clinic. Различен е от TIMI score за STEMI, който пък е почти аналогичен на GRACE score.

TIMI score е полезен за анализ на ефикасността на осъщественото лечение, лесно се прилага, широко използван е, но има по-ниска предиктивна стойност. Включва 7 показателя, като всеки от тях носи по 1 точка:

- Възраст
- Налични повече от 3 рискови фактора за ИБС (от известните 5 – АХ, ЗД, дислипидемия, фамилна обремененост, тютюнопушене)
- Известна коронарна патология
- ЕКГ ST/T промени
- Повишаване на ензимите, свидетелстващи за миокардна некроза
- Прием на Аспирин последните 7 дни
- Тежка стенокардна симптоматика – повече от 2 епизода за последните 24 ч

FRISC – базиран на проучването FRISC 2 (66). Това е единствената скала, която показва дългосрочна полза от ранна инвазивна стратегия на лечение при пациенти с ОКС NSTEMI.

PURSUIT – базиран на проучването PURSUIT (67), Канадския и Португалския регистър и популацията на Mayo Clinic. Този скор помага да се раздели риска при пациентите с нестабилна стенокардия и тези с NSTEMI. Има много голяма дискриминативна сила, но лоша калибрация.

Два допълнителни модела за оценка на риска влизат в съображение, когато се оценява рисковия профил на пациенти, подлежащи на оперативна реваскуларизация

(Euroscore), или такива, при които се изисква точна преценка полза / риск в случай на многоклонова коронарна болест или коронарна патология на лява коронарна артерия. В последния случай се търси по-удачния избор на поведение – оперативна реваскуларизация / перкутанна коронарна ангиопластика. На последния проблем отговор дава разработеният при едноименното проучване SYNTAX score.

Основен показател с голяма информативна стойност за качеството на кардиохирургична грижа е оперативната смъртност. Това е дало основание за разработването на калкулатор, включващ показатели от клинично-физикалния профил на пациента, които са включени в логистичен модел, даващ числен израз на оперативния риск от усложнения и / или смърт. Euroscore калкулаторът (European System of Cardiac Operative Risk Evaluation) (68) се оформя още през 1995г при пилотно проучване. По-късно няколко студии показват изключителната му ценност в клиничната практика (69-72). Включените в модела променливи са:

- Възраст
- Пол
- Серумен креатинин >200 $\mu\text{m/l}$
- Периферна артериопатия
- Белодробно заболяване
- Неврологична патология
- Предходна сърдечна хирургия
- Скорошен МИ
- Левокамерна ФИ между 30 и 50%
- Левокамерна ФИ <30%
- Систолно пулмонално налягане > 60mmHg
- Активен инфекциозен ендокардит
- Нестабилна стенокардия
- Спешност
- Критичен предоперативен статус
- Руптура на междукамерния септум
- Друга оперативна сърдечна намеса освен коронарна хирургия

- Хирургия на торакална аорта

Резултатите от използване на този калкулатор показват реално много добрата му предиктивна стойност за оценка на смъртността при сърдечна хирургия (69-71).

Вторият модел (**SYNTAX score**) (73) дава отговор на въпроса коя е оптималната реваскуларизационна стратегия – оперативна или перкутанна реваскуларизация при пациенти с многоклонова коронарна болест или такива с лезия на ствол на LAD. SYNTAX скорът произлиза от няколко предходни класификации, включващи трисегментната класификация на коронарните артерии на Американската кардиологична асоциация, модифицирана за проучването ARTS, Leaman score класификацията на коронарните лезии на ACC / АНА, класификацията на тоталните коронарни оклузии, Интернационалната класификационната система за безопасност при пациента (ICPS) и класификацията на Duke за бифуркационни лезии и консенсусна позиция на световни експерти. Резултатите от едноименното проучване показват, че при пациенти с SYNTAX score > 34 по-удачният избор, с по-високо ниво на безопасност и по-добра прогноза, е оперативната реваскуларизация. При тези с по-нисък резултат метод на избор е перкутанната ангиопластика.

Life Quality Index е индекс, съставен от три главни компонента: благосъстояние, продължителност на живота в добро здраве и свободно време (G, E, K). Математическият образ на Life Quality Index (L) е:

$$L = E^k G,$$

Където: L- LQI; E- health adjusted life expectancy at birth /HALE/; G- Gross Domestic Product /GDP/ per person; k е константна величина, приблизително равна на 5.0 за развитите страни.

Индексът служи за обективизиране на човешкия прогрес с подобряване на социалните ресурси, редуциране на неградивните усилия в постигане на прогрес за оценка на рисковете и идентифициране на удачните и полезни алтернативи във всяка сфера на човешкия живот, включително здравеопазване.

Освен рискът от възникване на MACE при пациентите с НАП / NSTEMI е задължително оценяването на риска от кървене. Само по този начин може коректно да

бъде преценено съотношението полза / риск от провежданата агресивна антикоагулантна и антиагрегантна терапия, което от своя страна определя поведението при конкретния пациент.

Една от препоръчаните системи за оценка на риска от кървене е CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) (8, 74). В изчислението се включват фактори като изходен хематокрит, клирънс на креатинина, сърдечна честота и артериално налягане при приемането, пол, белези на застойна СН, известно съдово заболяване, наличие на ЗД. На всяка конкретна стойност съответства определена точкова оценка. Изчислението е лесно с използване на online модел на www.crusadebleedingscore.org. Алгоритъмът определя конкретна стойност на модела, дава очакваната честота (в процент) на вътреболнично голямо кървене и, съответно, оценка на риска от кървене като нисък, умерен или висок.

4.3. Диагноза

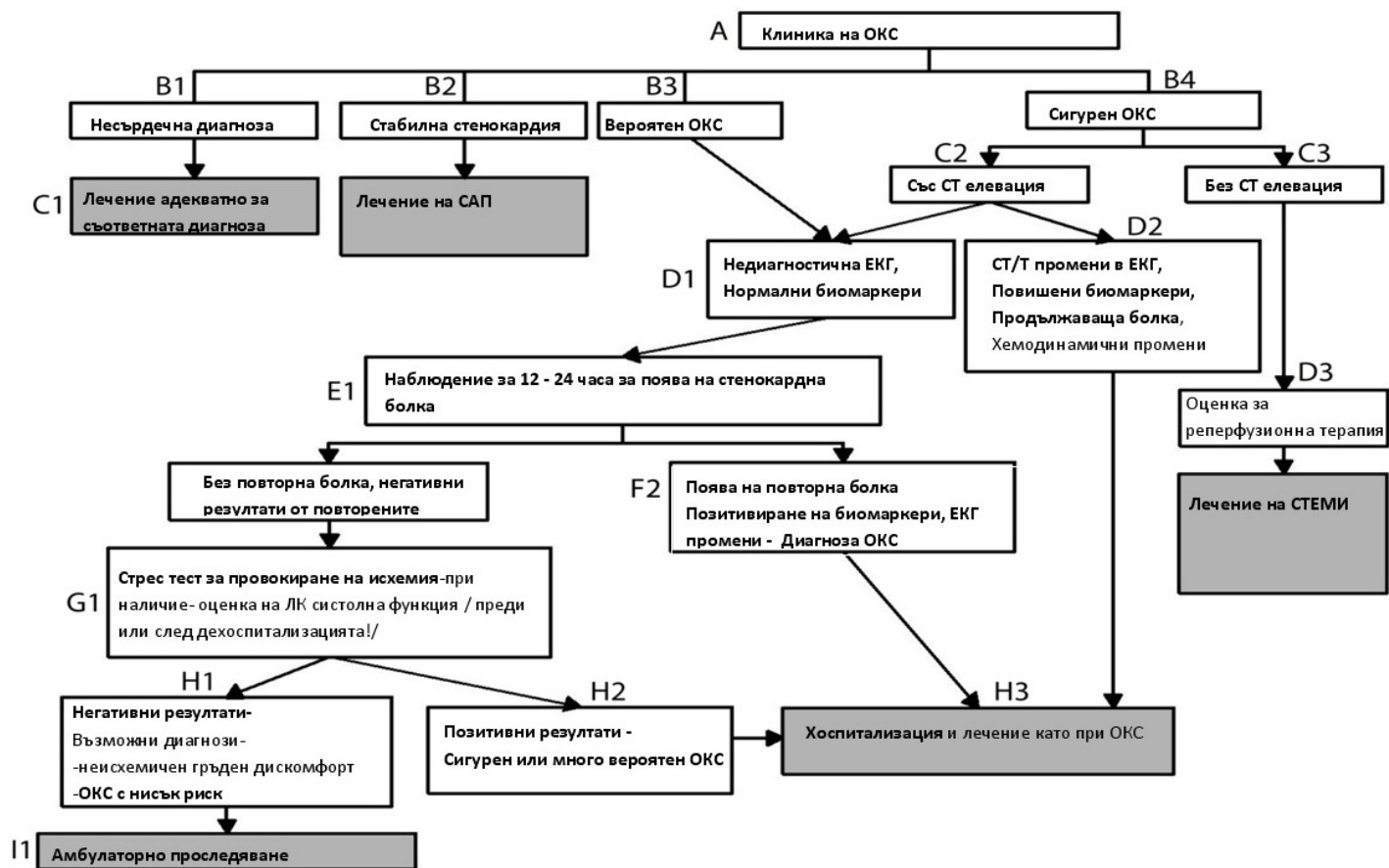
Диагностичният алгоритъм при ОКС е представен на фигура 1.

4.3.1 Анамнеза и обективно състояние

По отношение на клиниката и историята на заболяването традиционно се отличават няколко клинични симптома:

- Продължителна (над 20 минути) ангинозна болка в покой – 80% от всички пациенти
- Новопоявила се тежка ангина (клас III по CCS) – 20% от пациентите
- Скорозна дестабилизация на стабилна стенокардия – кресчендо ангина поне Клас III по CCS
- Постинфарктна стенокардия

Известна в медицинската общност е типичната стенокардна болка, свързана с усилия, преминаваща в покой или от бързодействащи нитрати сублингвално, но трябва също да се оценяват и някои типични, но по-рядко срещани симптоми като обилно изпотяване, гадене, коремна болка, диспнея и синкоп.



Фигура 1. Диагностичен алгоритъм при ОКС

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

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

Все още се използва известната класификация на Braunwald (75) за нестабилна стенокардия, като се има предвид, че пациент с продължаваща болка в покой през последните 48 часа е с повишен риск, особено ако има повишени нива на тропонин:

Клас

Клас I: новопоявила се тежка стенокардия или прогресираща стенокардия; няма болка в покой

Клас II: Стенокардия в покой през последния месец, но не и през последните 48 часа

Клас III: Стенокардия в покой през последните 48 часа

Клинични обстоятелства:

Тип A: вторична стенокардия, при наличието на състояния, задълбочаващи миокардната исхемия

Тип B: първична стенокардия, липсват екстракардиални преципитиращи фактори

Тип C: постинфарктна стенокардия, развива се до 2 седмици след остър миокарден инфаркт

Оптималност на лечението:

1. Липса на лечение за стабилна стенокардия
2. Наличие на оптимално лечение за стабилна стенокардия
3. Наличие на максимална, комбинирана антиисхемична терапия

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

Физикалното изследване обикновено показва нормален статус. Ако са налице симптоми, свързани с хемодинамична нестабилност и/или ЗСН, то те изискват много бърза оценка и лечение.

Най-важната роля, снемайки физикалния статус е да се изключат

Кардиални неисхемични причини за гръдна болка, а именно :

- Белодробен тромбоемболизъм (БТЕ)
- Аортна дисекция

- Перикардит
- Клапни заболявания

Екстракардиални причини за гръдна болка:

- Пневмоторакс
- Пневмония
- Плеврални изливи
- Анемия
- Тиреотоксикоза
- Гастрит
- Язвена болест
- Панкреатит и др.

4.3.2. Електрокардиографска оценка

ЕКГ трябва да се направи не по-късно от 10 минути след приема в спешно отделение, да се оцени от опитен лекар и да се сравни с предходни ЕКГ (8). Типични белези в ЕКГ за ОКС без ST елевация са промените в ST сегмента: ST депресия до 0.5 mm (0.05 mV) в две или повече съседни отвеждания – предполага налична НАП (76); ST депресия над 1 mm (0.1 mV), която е по-специфична за НАП и се свързва с 11% риск от смърт или миокарден инфаркт за 1 година (77); ST депресия над 2 mm е вече типична за НАП и е повишава шест пъти риска от смърт (78); ST депресия, комбинирана с транзиторна ST елевация;

Промените в T вълната, когато са свързани с ST депресия има по-голяма предиктивна стойност, отколкото изолирани промени само в T вълната. Негативиране на T вълната, която е с амплитуда по-голяма от 1 mm и то в отвеждания с преобладаващ R зъбец, има информативна стойност и е свързана с по-висок риск за симптомния пациент в сравнение с този без ЕКГ промени, въпреки, че има проучвания, които подлагат твърдението на съмнение. Доказано е обаче, че дълбоки симетрични негативни T вълни в прекордиалната серия, обикновено се свързват с високостепенна стеноза на LM / LAD (79).

В 5% от случаите пациенти с нормална ЕКГ при приемането се оказват с остър миокарден инфаркт или нестабилна ангина (79, 80). Обикновено исхемията в тези случаи е в територията, кръвоснабдявана от LCx, която не може да бъде уловена от нормална 12 канална ЕКГ. Тук диагностични са десните гръдни и латералните отвеждания: V3R, V4R и V7-V9.

Може да се наложи продължителен мониторинг на ST сегмента – почти 2/3 от всички исхемични епизоди протичат като тиха исхемия, така че не могат да се регистрират на нормална ЕКГ. Наличие на транзиторна ST депресия в хода на продължително ЕКГ мониториране е независим прогностичен фактор, каквито са ЕКГ, тропонини и клинични белези.

В рамките на анализа на ЕКГ при пациенти с ОКС влиза и провеждането на работна ЕКГ проба. Ранният негативен стрес ЕКГ тест след стабилизиране на пациента преди дехоспитализацията има голяма предиктивна точност, изключвайки НАП. Трябва да се отбележи, обаче, че не бива да се провежда стрес тест при персистиране на типична стенокардна симптоматика (8).

4.3.3. Биохимични маркери

Оценка на биохимични маркери за миокардна некроза: сърдечните тропонини Т и I (сTnT, сTnI) са предпочитаните маркери за оценка на миокардно увреждане, защото те са доказано по-специфични и по-чувствителни в сравнение с традиционно изследваните сърдечни ензими като СРК и нейния изоензим СК-МВ. Няма съществена разлика между TnT и TnI (8).

Миоглобинът не е достатъчно специфичен и чувствителен, за да позволи установяване на миокардно клетъчно увреждане, затова на този етап той не се препоръчва за рутинна диагностика и за стратификация на риска (8).

Съобразно сегашния Консенсус на ESC/ACC/АНА повишаването на нивото на сърдечните тропонини, свързано с промени в ST сегмента и гръдна болка на този етап се приема като остър миокарден инфаркт (80). Прието е, че покачване на тропонините над референтните граници е свързано с необратима клетъчна миокардна некроза, вследствие на дистална емболизация от червени тромби от мястото на руптуриралата плака.

Тропонините са най-подходящия и независим маркер за ранна, до 30-ти ден, но също така и късна, до 1 година, стратификация на риска, касаещ МИ и сърдечна смърт. При ОМИ началното покачване на тропонините започва след 3-4 час от началото на симптоматиката. Нивата могат да се задържат завишени до 2 седмици, което се дължи на протеолиза на контрактилния апарат. При NSTEMI леко увеличени нива могат да се установят до 48-72 час. Високата сензитивност на тропониновите тестове позволява установяване на миокардна увреда при 1/3 от пациентите с NSTEMI, които са с нормална МВ фракция на СРК.

Единствен негативен тропонинов тест при приемането на пациента не е достатъчен, за да се изключи миокардна некроза. Тестът трябва да се повтори задължително 6-12 ч след хоспитализацията и евентуално след всеки епизод с по-силна гръдна болка. Изключение може да бъде направено само ако пациентът постъпва повече от 12 часа след началото на болковата симптоматика.

Ръководството на Европейското Кардиологично Дружество за поведение при НАП / NSTEMI от 2011г (8) препоръчва използване на високочувствителен тропонин за стратификация на риска. Това позволява и бърз протокол за изключване на NSTEMI (изследване на тропонин при представяне и на третия час).

Задължително е да се използват качествени тестове за определяне на тропонини до леглото на болния, ако няма възможност за получаване на резултат от количественото определяне до 60 минути от постъпването в спешно отделение. Фалшиво позитивни резултати има само при скелетни миопатии или ХБН.

Останалите така наречени „фалшиво позитивни резултати“ са свързани с неischemична генеза на миокардна некроза (или промяна в екскрецията на тропонина), а именно:

- Тежка застойна СН – остра и хронична
- Аортна дисекция, аортно клапно заболяване, хипертрофична КМП
- Сърдечна травма, аблация, кардиоверзио, едномيوкардна биопсия
- Възпалителни заболявания – миокардити, миокардно засягане при ендокардит/перикардит
- Хипертонични кризи

- Тахи- и брадиаритмии
- БТЕ, тежка пулмонална хипертония
- Хипотирозидизъм
- Тако-цубо кардиомиопатия
- Хронична (особено при креатинин над 221 $\mu\text{mol/l}$) и остра БН
- Остри неврологични заболявания – инсулт, субарахноидален кръвоизлив
- Инфилтративни заболявания – амилоидоза, хемокроматоза, саркоидоза,

склеродермия

- Медикаментозна токсичност – адриамицин, 5-флуороурацил, херцептин, змийски отрови

- Тежки изгаряния – над 30% от телесната повърхност
- Рабдомиолиза
- Критично болни пациенти, особено с дихателна недостатъчност и / или сепсис

Въпреки че миокардната увреда е приета като остър възпалителен тригер, тя обикновено е насложена върху хронично възпалително състояние, поради което повишените нива на CRP и високо-чувствителната му фракция hs (high sensitive) CRP, остават с неуточнена генеза и не са маркери за диагноза на ОКС. Проведени са множество проучвания (например FRISC), които доказват връзка между ОКС без повишени нива на тропонин, но с повишени CRP / hs CRP и повишена късна (над 6-месечна) смъртност (86, 82, 83).

Маркери на неврохуморална активация: BNP и NT-proBNP, който представлява N - терминален фрагмент от прохормон, са много чувствителни и достатъчно специфични за откриване на левокамерна дисфункция. Има ретроспективни проучвания, които доказват, че при пациенти с NSTEMI и повишени нива на неврохуморални маркери, е налице 3 до 5 пъти по-висок риск от смъртност в сравнение с тези, при които споменатите маркери са в норма. Повишените нива на BNP и NT-proBNP са самостоятелен предиктивен фактор за риск от смърт, независимо от възрастта, степента на СН по Killip, левокамерна фракция на изтласкване (84).

По-достоверна стойност имат нивата на натрийуретичните пептиди, измерени няколко дни след началото на симптомите, в сравнение с тези, взети при хоспитализацията.

Натрийуретичните пептиди са полезни маркери, които от диференцират в спешна ситуация сърдечна от несърдечна причина за задух и диспнея. Тъй като BNP и NT-pro BNP имат роля в определяне на по-дългосрочна прогноза, но те не могат да се използват за ранна оценка, стратификация на риска и определяне на началната терапия при пациенти с NSTEMI ОКС.

Влошената бъбречна функция е много силен независим рисков фактор за смъртност при пациентите с ОКС. Поради факта, че се влияе от възраст, пол, телесна и мускулна маса, раса и прием на лекарства, серумният креатинин е по-неточен маркер за оценка на бъбречната функция от клирънса на креатинина (Clcr) и гломерулната филтрация (GFR). От множество проучвания е установено експоненциално нарастване на смъртността при болни с лека, умерена и тежка ХБН (85).

Цистатин С е сравнително нов маркер за по-точна оценка на бъбречната функция в сравнение с Clcr и GFR. Представява цистеинов протеазен инхибитор, който се образува от всички ядрени клетки, и се секретира в кръвния поток. Има ниска молекулна маса, поради което се филтрира напълно през гломерулния филтър, почти напълно се реабсорбира и катаболизира, не се секретира от тубуларните клетки. Цистатин С е достоверен маркер за дългосрочна прогноза при болни с ОКС, но все още не се използва масово (86).

За съжаление голям брой пациенти остават недиагностицирани, въпреки големия набор от рутинно използвани маркери. Разучават се много на брой нови биомаркери и тяхната приложимост за диагноза и стратификация на риска, като всички показват по-голяма достоверност от тропонините в ретроспективни проучвания, но все още не са изследвани в проспективни.

В зависимост от патофизиологията тези маркери се отнасят към средните групи:

- Оценяващи оксидативния стрес – миелопероксидаза (87, 88);
- Маркери на тромбоза и възпаление – разтворим лиганд CD 40;
- Маркери, специфични за съдовото възпаление.

На този етап е прието да се изследват Тропонин I и T за спешна оценка, подход, лечение и прогноза. Креатининов клирънс (Clcr), BNP, NT-proBNP и hsCRP могат да

бъдат определени в отложен порядък по време на хоспитализацията за определяне на дългосрочно лечение и прогноза.

4.3.4. Неинвазивна образна диагностика

Ехокардиография: оценката на левокамерната помпена функция, транзиторна, локализирана хипо- или акинезия по време на исхемия са високо показателни. Ехокардиографията е неотменим метод при оценка наличието на други диференциално диагностични възможности като аортна стеноза, аортна дисекция, БТЕ, хипертрофична кардиомиопатия. Използва се стандартизираният модел за ехографска оценка на сегментната кинетика на лява камера, с кореспондиращо съответствие на коронарен съд, кръвоснабдяващ определена миокардна зона (89). Понастоящем провеждане на ехокардиография се препоръчва при всички пациенти, хоспитализирани с диагноза ОКС без елевация на ST сегмента (8).

Стрес ЕхоКГ: при стабилизирани пациенти за получаване на обективно доказателство за исхемия, наравно с другите известни стрес тестове може да се използва и стрес ЕхоКГ (90).

Сцинтиграфията в покой е особено полезна при пациенти с болка и липса на ЕКГ промени. Стрес сцинтиграфия (91, 92) може да се приложи за оценка на индуцируема миокардна исхемия.

Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) – особено подходящ за оценка на миокарден виабилитет. Към настоящия етап не се използва рутинно за образна диагностика на коронарните артерии. Полезен е за количествена оценка на миокардната увреда, за изключване на миокардит и др.

СТ ангиография – Мултисрезова Компютър-Томография на сърце – на този етап не се препоръчва като образна методика за ОКС- NSTEMI, поради ниска диагностична стойност и допълнително натоварване с радиация и контраст, ако след това се премине към PCI.

4.3.5. Инвазивна образна диагностика

Златен стандарт представлява селективна коронарна ангиография (СКАГ), на която се базира преценката на ОКС (виновната артерия) и избиране на стратегията за реваскуларизация, както и продължителната терапия и профилактика. Данните от СКАГ позволяват идентификация на пациенти с висок риск: тежка многоклонова болест, стволова стеноза, комплексни, дълги, тежко калцирани стенози с ангулация и екстремна извитост на съда или при наличие на интралуменални дефекти, суспектни за тромботична формация.

Вътресъдова ултрасонография (IVUS): техниката идва в съображение, поради невъзможността с контрастна ангиография да се оценят експанзията и развитието на атеросклеротичната плака в съдовата стена, както и да се проследи промяната в съдовата стена във времето, негативното или позитивно ремоделиране (93-98). IVUS е метод, с който се оценява промяната в съдовата стена преди, по време на и след перкутанна интервенция. С IVUS се получава двуразмерен образ на съдовия лумен на места, които трудно се оценяват с конвенционална ангиография, като например – LM, остиумите на LAD, LCx, RCA. Когато се настрои IVUS катетърът на фиксирана честота, може да бъде получена три-размерна реконструкция на образа на съдовата стена с нейните три компонента при здрави, а при налична атеросклероза се оценява атеросклеротичната плака, в допълнение и съдовия лумен. Методиката позволява да се определи типа на атеросклеротичната плака (96), да се оцени липидно й съдържание, да се проследи размера на плаката след липидопонижаваща терапия (97) и да се регистрира симултанната руптура на плаки при регистрирани множество такива в рамките на NSTEMI / STEMI (98). Друг важен момент е разграничаването на тромбоза в съда от мека плака. Обичайно тромбът се различава по подвижността си, лобулираната повърхност и движенията му, синхронно през сърдечния цикъл, подробности, които могат да се оценят с IVUS (96). Други не толкова важни характеристики на плаката са фиброзната компонента и калцификацията в плаката, които лесно се обективизират с методиката (96).

Фракциониран резерв на кръвотока (fractional flow reserve – FFR): един от най-често използваните в съвременната катетеризационна лаборатория метод (FAME study) (99) за оценка на хемодинамичната значимост на дадена стеноза с висока степен на

достоверност. Методът се основава на отношението на действителния миокарден кръвоток към теоритичния такъв при максимална хиперемия. При равни други условия това отношение зависи от отношенията на налягането в коронарната артерия след стенозата към това в аортата (което е теоретичното максимално налягане в артерията) при максимална хиперемия. Практически това се извършва чрез вкарване на специален водач за налягане, изпълнен с течност – 0.014 инчов коронарен водач (Schneider Europe) или 0.014 инчов коронарен водач със сензор за налягане на върха (Pressure Wire, RAD Medical, Upsala, Sweden).

Оптична кохерентна томография (Optical Coherence Tomography- OCT) е метод на избор, когато IVUS техниката е недостатъчна за оценка на детайлната структурна оценка на острите усложнения след коронарно стентирание, рестенозата, оценка на малки дисекции и тъканен пролапс през стратовите на стента (100). Методът е оптичен аналог на IVUS с подобрена резолюция (10 μm ; при IVUS: 100-150 μm). Няколко студии показват удобното приложение на катетър-базираната вътресъдова OCT за получаване на точна информация за съдовата анатомия ин витро и ин виво (101-106). Образите, получени при проучванията ин витро показват много добра корелация между OCT характеристиката на плаката и хистологичната характеристика (104). Също се съобщава, че методът добре характеризира типа на плаките при пациенти (106).

Три-размерна коронарна артериална микроскопия чрез оптично-честотен образ (OFDI) е метод, който представлява втора генерация на OCT. Кръвотокът в изследваната артерия отслабва OCT сигнала, изискващо продължително скениране за оценка на таргетните сегменти. OFDI е метод, позволяващ скениране с по-висока честота на кадрите на дълги коронарни сегменти с висока резолюция (около 7 μm аксиална и около 30 μm трансверзална резолюция) (107).

4.3.6. Диференциална диагноза

Причините за гръдната болка могат да бъдат сърдечни и извънсърдечни. Към сърдечните причини спадат някои възпалителни заболявания, като перикардит (4% от всички пациенти хоспитализирани с гръдна болка), миокардит и миоперикардит. Тези три заболявания могат да бъдат свързани с болка, повишаване нивата на сърдечните

биомаркери, ЕКГ промени и нарушение на сегментната кинетика. Грипоподобно фебрилно състояние със симптоми от горни дихателни пътища (ГДП) често съпровожда или придружава тези състояния. За съжаление инфекции, особено такива на ГДП могат да съпровождат и NSTEMI, така че се налага допълнителна оценка на тази диференциална диагноза в хода на болничния престой. Други сърдечни причини за гръдната болка могат да бъдат кардиомиопатии, клапни увреждания и върхово балониране на лява камера или Тако-Тцубо синдром.

Към извънсърдечните причини за гръдна болка могат да се отнесат следните категории:

- Белодробни причини:
 - ✓ БТЕ
 - ✓ Белодробен инфаркт
 - ✓ Пневмония
 - ✓ Плеврит
 - ✓ Пневмоторакс
 - ✓ Белодробен карцином
- Хематологични причини:
 - ✓ Сърповидно клетъчна анемия
- Съдови причини:
 - ✓ Аортна дисекация - много е важно да се изключи като диференциална диагноза, тъй като ако има налична такава, терапията, която се провежда рутинно за ОКС – с високи дози антиагреганти, може катастрофално да влоши състоянието на пациента с аортна дисекация
 - ✓ Аортна аневризма
 - ✓ Аортна коарктация
 - ✓ Цереброваскуларни причини – Мозъчен инсулт може да протече с ЕКГ промени, повишаване на сърдечни биомаркери и промени в кинетиката на стената на ЛК. Обратно – главоболие или вертиго могат в редки случаи да бъдат единствена клиника на миокардна исхемия.

- Гастроинтестинални причини – 42% от хоспитализираните болни с гръдна болка:
 - ✓ Езофагеален спазъм
 - ✓ Езофагит
 - ✓ Пептична язва
 - ✓ Панкреатит
 - ✓ Холецистит
- Ортопедични причини
 - ✓ Шийна дископатия
 - ✓ Фрактура на ребра
 - ✓ Мускулна травма или възпаление
 - ✓ Костохондрит

5. Лечение

NSTEMI OKC е диагноза, включваща нееднороден спектър от пациенти, с различно ниво на риск от смърт, реализиране на МИ и последващи сърдечно-съдови инциденти. Разработен е опростен протокол на поведение, базиран на детайлни анализи на достъпните научни данни и проучвания, който е лесно приложим за всеки пациент, при който се предполага диагнозата NSTEMI. Едновременно с това всеки клиницист трябва, опирайки се на протоколите, да има предвид индивидуалното състояние на пациента, да съобрази специфичните състояния или находки, които могат да се обективизират в хода на изследването.

Така са оформени следните основни стъпки в оценката, проследяването и терапевтичните стратегии при предполагаема диагноза NSTEMI:

- Първоначална оценка
- Потвърждаване на диагнозата и оценка на риска
- Избор на стратегия (спешна инвазивна, ранна инвазивна, селективна инвазивна или консервативна)
- Способи на реваскуларизация

- Оценка за дехоспитализация и амбулаторно проследяване на пациентите; вторична профилактика.

5.1. Цели и задачи на лечението

Основна цел на лечението на ОКС е стабилизиране на коронарните лезии, лечение на резидуалната исхемия и провеждане на продължителна вторична профилактика.

За изпълнение на тази цел се определят следните задачи:

- потискане на агрегацията на тромбоцитите, тромбообразуването и формирането на тромб;
- намаляване на кислородната консумация на миокарда;
- реканализация на запушения съд;
- овладяване на възможните усложнения: сърдечна недостатъчност, задълбочаваща се исхемия, ритъмно-проводни нарушения;

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

5.2. Антиисхемични медикаменти

5.2.1. Бета-блокери

Бета-блокерите намаляват работата на сърцето и кислородната консумация чрез намаляване на сърдечната честота, артериалното налягане и контрактилитета и повишават прага на камерно мъждене. Подобряват перфузията на миокарда чрез удължаване на диастолното време. На базата на посочените механизми бета-блокерите ограничават зоната на инфаркта. Отчита се релативна редукция с 15% на смъртността, нефаталните повторни остри коронарни инциденти и нефаталния сърдечен арест (108-111).

Болни със синусова тахикардия (над 90 уд/min) и / или АХ (САН > 150 и ДАН > 90 mmHg) са особено подходящи за ранно, венозно приложение на бета-блокери (110, 111).

Контраиндикации за приложението на бета-блокери при ОКС са: сърдечна честота под 60 уд/min, САН под 100 mmHg; тежка левокамерна СН; белези на периферна

хипоперфузия; PQ интервал > 0.24 sec; втора и трета степен AV блок; тежка ХОББ в екзацербация; обострена бронхиална астма; тежки периферно-съдови заболявания.

Бета-блокери се използват в комплексното лечение на НАП / NSTEMI при липса на контраиндикации и при наличие на АХ и тахикардия с клас на препоръка I и ниво на доказателственост B (7, 8).

5.2.2. Нитрати

Действат както върху системните артериални (включително коронарни артерии), така и върху венозните съдове и чрез венодилатация понижават преднатоварването на сърцето, намаляват интрамиокардното напрежение и по този начин намаляват нуждите от кислород на сърцето. Посредством независима от ендотела вазодилатация предизвикват разширение на коронарните съдове и увеличаване на коронарния кръвоток. Нитратите предизвикват вазодилатация независимо от състоянието на ендотела (интактен или увреден). След навлизане в гладкомускулните клетки на съдовата стена, нитратите се конвертират в реактивен NO или S-нитрозотиоли с последващо тригериране на релаксацията на гладката мускулатура и намаляване агрегацията на тромбоцитите.

Инхибирането на ензимите, отговорни за биотрансформацията на нитроглицерина в митохондриите, води до развитието на нитратен толеранс. Приложението на нитрати при пациенти с НАП или NSTEMI ОКС, техният дозов режим, начин на апликация и продължителност на лечението се определят от индивидуалното състояние на всеки пациент, но заемат основно място в лечението. Няколко публикации и проучвания са ключови за тези препарати (112-116).

Нитратите се препоръчват, приложени венозно или перорално за симптоматичното лечение на ангинозните епизоди с клас на препоръка I и ниво на доказателственост C.

5.2.3. Блокери на калциевите канали

Калциевите антагонисти са хетерогенна група медикаменти. Те блокират бавните калциеви канали на мембраната на гладкомускулните клетки. Имат вазодилатиращо действие върху артериалните съдове (понижават АН, разширяват коронарните артерии) и негативен инотропен ефект (групите на verapamil и diltiazem).

Първа генерация калциеви антагонисти обхваща три класа: дихидропиридинови (nifedipine), фенилалкиламини (verapamil) и бензотиазепини (diltiazem). Втора генерация калциеви антагонисти е с представители nicardipine, isradipine, amlodipine, lercanidipine и felodipine.

За разлика от дихидропиридините, които не повлияват възстановяването на калциевите канали, фенилалкиламините имат изразен потискащ ефект върху тях с последващ брадикарден ефект и забавяне на проводимостта.

Калциевите антагонисти намаляват кислородните нужди на миокарда и повишават притока на кислород към сърдечния мускул – коронародилатиращ ефект и се препоръчват при болни с персистираща исхемия при лечение с оптимална доза нитрати и бета-блокери или при болни с контраиндикации за бета-блокери (117). Тези пациенти трябва да се третират с калциеви антагонисти с брадикарден ефект (недихидропиридинови калциеви антагонисти – diltiazem, verapamil).

Проучването DAVIT II (Danish Verapamil Infarction Trial) (118), върху 1775 болни с НАП или суспектни за ОМИ, доказва тенденция към намаление на смъртността и честотата на реинфарктите при болните, третирани с verapamil. Мета-анализ на проучванията с калциеви антагонисти, обаче, (diltiazem, verapamil) доказва, че приложението на този клас калциеви антагонисти при ОКС не снижава смъртността и реинфарктите (117).

Nifedipin ускорява сърдечната честота, води до т.нар. феномен на открадването в коронарното кръвообръщение и увеличава смъртността при пациенти с МИ. Той не се препоръчва при болни с ОКС.

Всички калциеви антагонисти, включително diltiazem и verapamil, са относително противопоказни при болните с МИ, които са с СН (118-123).

Групата на калциевите антагонисти се препоръчва за симптоматично лечение при пациенти, получаващи бета-блокери и нитрат, когато липсва оптимално повлияване на стенокардната симптоматика, и при тези пациенти, които са с контраиндикации за бета-блокада. Приложението на тези медикаменти е показано в подгрупата на вазоспастична ангина: клас на препоръка I и ниво на доказателственост B.

5.3. Медикаменти, подобряващи прогнозата

Трябва да се отбележи, че бета-блокери, които бяха разгледани към антиисхемичните медикаменти, също се отнасят към групата на фармакологичните средства с доказани положителни ефекти върху прогнозата.

5.3.1. ACE-инхибитори

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

Многобройни клинични проучвания и мета-анализи са доказали ползата от приложението на ACE инхибитори при пациенти с ОКС (8, 124, 125).

Според ръководството за поведение при ОКС без елевация на ST сегмента (8) ACE инхибитори се препоръчват в рамките на първите 24 часа при всички пациенти с ФИ на ЛК $\leq 40\%$ и при болни с СН, ЗД, хипертония или ХБН при липса на контраиндикации (I A). При всички останали пациенти ACE инхибиторите също показват клинична полза с клас на индикация I B.

5.3.2. Ангиотензин рецепторни блокери

При пациенти, които не понасят ACE инхибитори, ангиотензин рецепторните блокери (АРБ) са подходяща алтернатива (I B), с по-малко странични ефекти в сравнение с ACE инхибиторите (126).

Комбинацията на ACE инхибитор и АРБ не се препоръчва (8).

5.3.3. Статини

Чрез понижаване нивото на LDL и повишаване на HDL холестерола инхибиторите на HMG-CoA редуктаза, забавят прогресирането на атеросклерозата. Възможни са и

вторични ефекти: стабилизиране на плаката, възстановяване на нарушената ендотелна функция.

Доказано е, че по-ранното или по-късно започване на лечение със статини има благоприятен ефект. Статини се препоръчват при всички пациенти с ОКС без елевация на ST сегмента при липса на противопоказания и независимо от изходните холестеролови нива (8). Най-добре е терапията да започне рано (в рамките на един до четири дни) с прицелно ниво за LDL холестерола $< 1.8 \text{ mmol/l}$ (I B) (8, 127). Ранната терапия със статин има доказани предимства в дългосрочен план (128).

5.3.4. Алдостерон рецепторни антагонисти

Установен е положителният ефект на spironolacton при лечението на пациенти с левокамерна систолна дисфункция – за пациенти с ИБС с ФИ под 40% (NYHA III и IV ФК) (129, 130). В резултат от продължителното лечение с spironolacton при част от пациентите е била наблюдавана гинекомастия. Eplerenon е нов представител на алдостерон рецепторните антагонисти с много по-малък афинитет към прогестероновите рецептори в сравнение с spironolacton и съответно с пренебрежително ниска честота на наблюдавания страничен ефект гинекомастия. Eplerenon е изследван в рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с ОКС с или без ST-елевация и левокамерна систолна дисфункция и симптоматична СН или ЗД (130). Приложението на eplerenon в комбинация с медикаментозна и инвазивна терапия е било свързано с подобрен клиничен изход. Тежката бъбречна недостатъчност и хиперкалиемията са контраиндикации за прием на алдостерон рецепторни антагонисти.

5.3.5. Нови медикаменти

Нови молекули, синтезирани през последните години, са обект на продължаващи проучвания. Това са медикаменти с различен механизъм на действие. Ivabradine е молекула, която селективно потиска първичния сърдечен пейсмейкър в синусовия възел и, намалявайки сърдечната честота, понижава кислородната потребност на миокарда. Може да бъде използван при налични контраиндикации към бета-блокери (131). Trimetazidine упражнява метаболитни ефекти без въздействие върху хемодинамиката (132). Ranolazine

е с антиишемични ефекти чрез потискане на късния натриев поток. Това не се оказва достатъчно ефективно за намаляване на големите сърдечно-съдови събития в проучването MERLIN-TIMI 36, но се установява значимо намаление на честотата на рецидив на стенокардия (133). Nicorandil има подобен на нитратите профил на действие. Медикаментът сигнификантно намалява нивото на поява на комплексни първични крайни цели (смърт от коронарен произход, нефатален МИ или непланирана хоспитализация поради рецидив на стенокардна симптоматика) при пациентите със стабилна стенокардия: проучване IONA (134). Медикаментът, обаче, не е тестван при пациенти в условията на NSTEMI ОКС.

5.4. Антитромботични медикаменти

Един от водещите патогенетични механизми при острите коронарни синдроми е образуването на тромб върху увредената, вулнерабилна плака. Това прави медикаментите, влияещи на коагулационния статус, ключови за медикаментозното лечение на ОКС. Налице са много голям брой проучвания, изследващи ефекта на различни медикаменти, действащи на различни нива на коагулационната каскада, които в крайна сметка потискат образуването на активен тромбин или намаляват неговата активност.

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

5.4.1. Нефракциониран хепарин

Нефракционираният хепарин представлява смес от глюкозаминогликани с различна дължина на молекулата и с различна молекулна маса – между 3000 и 30000 Da. Биологичната роля на НФХ е свързването му с антитромбин III, което усилва инхибиторния му ефект върху тромбина и върху фактор Ха.

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

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

Проучвания за ползата от НФХ се провеждат през 80-те и 90 години (135-137). Метаанализ от 1996 г. (138) и метаанализ, включващ 6 проучвания, от 2000 г. (139) показват редукция с 33% (OR 0.67, 95% CI 0.45–0.99, p = 0.045) на риска от МИ или смърт при пациенти с нестабилна стенокардия, лекувани с Aspirin плюс НФХ, сравнени с такива, лекувани само с Aspirin. Цената е увеличаване на риска от голямо кървене – 1.5% при комбинацията, срещу 0.4% за групата на Aspirin.

Поддържането на терапевтично аРТТ при пациенти с ОКС без ST елевация е трудна задача. Съвременните препоръки обобщават натрупания опит до момента и са за дозиране в зависимост от теглото – приложение на начален болус 60-70 IU/kg (максимално 5000 IU), последвано от продължителна инфузия 12-15 IU/kg/h (с максимум около 1000 IU/h). (140, 141). Антикоагулантният ефект на НФХ изчезва няколко часа след края на интравенозната инфузия. Установено е наличие на значим rebound феномен през първите 24 часа след прекратяване на инфузията, с възможност за реактивиране на коагулационния процес и потенциално повишен тромботичен риск, който съобразно натрупаните данни, се компенсира от едновременното приложение на Aspirin (135).

5.4.2. Нискомолекулни хепарини

Нискомолекулните хепарини представляват деривати на хепарина, с молекулно тегло, вариращо между 2000 и 10 000 Da, които имат доказани фармакологични

предимства пред НФХ. Получават се при каталитично разграждане на нефракционирания хепарин, като смес от отделни фракции с различна молекулна маса. При тях в много по-малка степен има вариабилност по отношение на доза / терапевтичен отговор по отношение на анти Ха активността. За разлика от НФХ, при НМХ не е необходимо мониториране на aPTT. Фармакокинетичните им характеристики включват почти пълна резорбция при подкожно приложение, сравнително малко свързване с плазмени протеини, в много по-малка степен активирани на тромбоцитите (142) – което прави доза / ефект характеристиките им много по-предсказуеми (143, 144).

Като цяло при представителите на групата анти Ха активността е значително по-изразена, в сравнение с анти Ха активността на нефракционирания хепарин. В сравнение с НФХ, активността им по отношение на анти IIa, е значително по-ниска. Едно несъмнено предимство е и значително по-ниската вероятност за поява на НГТ, установено от Warkentin et al (145).

НМХ се дозират съобразно телесното тегло, при двукратно приложение в рамките на 24 часа, за поддържане на адекватна анти Ха активност (143, 144). Съвременните данни сочат, че дози над 1 IU/ml анти Ха активност са свързани с повишен риск от кървене.

В няколко проучвания, ефективността на различни НМХ е сравнена с тази на НФХ при пациенти с ОКС без ST елевация. В проучване от 1995 год (144) при 219 пациента се оценява ефективността на nadroparin / Aspirin срещу Aspirin самостоятелно и срещу Aspirin / НФХ. Данните показват сигнификантно намаляване на честотата на исхемичните инциденти, честота на рекурентна стенокардия и намаляване на пациентите, подложени на интервенционално лечение, при групата на НМХ (nadroparin).

Поне девет проучвания сравняват директно НМХ срещу НФХ – три за dalteparin, едно за nadroparin и шест за епохарин (59, 144-151).

Ключови проучвания са ESSENCE (144), ACCUTE II (146), SYNERGY (147) и TIMI 11B (148) за епохарин, FRISC (59, 150) за dalteparin и FRAXIS (151) за nadroparin.

Натрупаните данни от ESSENCE (144) и TIMI 11B (148) показват, че комбинацията епохарин / Aspirin редуцира общата честота на смъртност, МИ и спешни реваскуларизации с 20% повече, отколкото комбинацията НФХ / Aspirin. В проучването ESSENCE (144) се сравняват епохарин и НФХ при 3171 пациенти, като се проследяват

смъртност, МИ или рекурентна ангина на 14-ти и 30-ти ден – наблюдава се сигнификантна редукция на нежеланите сърдечно-съдови събития и в двата случая в полза на епохаратин.

Данните от TIMI 11B (148) при 3910 пациенти, сравнявайки епохаратин и НФХ с проследяване на 48-ми час, 8-ми, 14-ти и 43-ти ден, показват сигнификантно намаляване на честотата на смърт, МИ или реваascularизация по спешност в групата на епохаратин.

Голямото проучването FRISC (59,150) доказва подобна редукция по отношение на риска от смърт или инфаркт за комбинацията dalteparin / Aspirin в сравнение с НФХ / Aspirin. Рандомизирани са 1506 пациента с нестабилна стенокардия или non-Q МИ, като групата с dalteparin получава 120 IU/kg двукратно дневно. Редукцията на смърт или МИ в рамките на първите 6 дни е 63% (4.8% срещу 1.8%). След 6-тия ден дозата се редуцира до еднократно дневно, но въпреки това разликите в честотата на смърт, реваascularизации или МИ се задържат (23.7% срещу 18%). Умерено се увеличава рискът от кървене.

Като заключение, клиничните проучвания доказват предимствата на НМХ пред НФХ, по отношение както на ефективност, така и на удобства за приложение. Остава обаче проблемът с повишения риск от кървене, особено при пациенти, при които е избрана инвазивна стратегия за лечение. Collet JP и сътрудници (149) в проучване при 293 пациенти през 2001 година доказват, че при обичайните дози на приложение на епохаратин, интервенционално лечение (PCI) може да бъде осъществена достатъчно безопасно.

В проучването ESSENCE честотата на голямо кървене в групата с епохаратин е 6.5%, а в групата с НФХ е 7.0%; на малко кървене – 11.9% срещу 7.2% (144). Данните от TIMI 11B показват съответно честота на малко кървене 9.1% срещу 2.5%, а на голямо – 1.5% срещу 1.0% (148).

При пациенти, при които се предполага провеждане на оперативна реваascularизация през следващите 24 часа, обаче, НФХ е средство за избор, поради възможността за обратимост на антикоагулантния му ефект (с помощта на протамин) и на по-краткия период на полуразпад. Рискът от кървене при НМХ е дозозависим и се увеличава при възрастни болни, женски пол, ниско телесно тегло, наличие на бъбречна недостатъчност, както и провеждане на интервенционална процедура (142).

В заключение, проучванията показват, че НМХ в комбинация с Aspirin е по-ефективен от Aspirin самостоятелно, а също и че комбинацията е поне толкова ефективна, колкото и НФХ при лечението на пациенти с ОКС без ST елевация, при приемлива честота на кървене.

В някои от проучванията, ефикасността на НМХ спрямо НФХ е оценена и в комбинация с GP IIb/IIIa инхибитори. В проучването SYNERGY епохарарин е сравнен с НФХ при високо-рискови пациенти с НАП / NSTEMI, които са лекувани интервенционално (147). То включва 10 027 пациенти, при които е предприета ранна инвазивна стратегия. Липсва статистически значима разлика по отношение на честотата на смърт и МИ на 14-ти ден – 14% срещу 14.5% при НМХ и НФХ, съответно, при статистически значимо увеличаване на голямото кървене (по TIMI) 9.1% срещу 7.6% съответно, $p = 0.008$. В проучванията INTERACT (152) и ACUTE-2 (146), се сравняват епохарарин плюс еptifibatide (tirofiban) срещу НФХ плюс еptifibatide (tirofiban) на фона на Aspirin. INTERACT (152) при 746 пациента показва намалена честота на смърт и инфаркт на 30-ти ден при епохарарин плюс еptifibatide, а ACUTE-2 (146) при 525 пациента – липса на статистически значима редукция отново на 30-ти ден, за комбинацията епохарарин плюс tirofiban. В проучването Aggrastat to Zocor (A to Z) (153, 154) при почти 4000 пациенти, е сравняван епохарарин плюс tirofiban срещу НФХ плюс tirofiban, при висока честота на лекувани интервенционално пациенти. Резултатите показват, че няма разлика на 7-ми ден в честотата на обща смъртност, МИ или рефрактерна исхемия при повишена честота на голямо кървене в групата на епохарарин.

Голям мета-анализ на данните от 6 големи проучвания – ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE-2, INTERACT, A to Z и SYNERGY, включващ почти 22 000 пациенти, показва липса на статистически значима редукция на честотата на смърт или инфаркт на 30-ти ден, в групата на епохарарин срещу НФХ (10.1 спрямо 11.0%, OR 0.91, 95% CI 0.83–0.99), при липса на разлика в честотата на хемотрансфузии (7.2 срещу 7.5%) и голямо кървене (4.7 срещу 4.5%) (155).

Извън рамките на рандомизираните проучвания, в реалната клинична практика, при голям брой неселектирани пациенти с NSTEMI, Zeumer и съавтори (156) показват

редукция на честотата на смърт или инфаркт при групата с епохарарин спрямо групата с НФХ.

5.4.3. Инхибитори на фактор Ха

Представител на групата е молекулата на fondaparinux. Упражнява селективно, антитромбин-медирано потискане на фактор Ха, дозозависимо потискане на образуването на тромбина, като липсва инхибиращ ефект върху самия тромбин. Има 100% бионаличност след подкожно аплициране и време на полуживот 17 часа, поради което може да бъде прилаган в еднократен дневен режим. Елиминира се през бъбреците и е контраиндициран при креатининов клирънс под 30 ml/min. Молекулата не е чувствителна на отделяните от тромбоцитите протеини, неутрализиращи хепарина. При fondaparinux не се наблюдава тромбоцитопения, както при хепарин-медиирания процес. Подобни странични ефекти не са наблюдавани дори и при продължителната му употреба за профилактика и лечение на венозен тромбемболизъм. Поради това мониториране на тромбоцитите не е необходимо. Фиксираната доза от 2.5 mg не изисква проследяване на фактор Ха активност, aPTT, АСТ, протромбиново и тромбиново време. Няколко клинични проучвания показват обещаващи резултати за fondaparinux при пациенти с NSTEMI (157) и проведена PCI (158). Тези резултати са потвърдени в проучванията OASIS 5 и 6 (159, 160). В OASIS 5 са рандомизирани 20 078 пациенти с NSTEMI в две групи, едната получаваща fondaparinux 2.5 mg дневно, другата с на епохарарин 1 mg/kg в две дози дневно за период от максимум 8 дни. Оценената на 9-ти ден комбинирана първична крайна цел (смъртност, МИ или рефрактерна исхемия) не се различава статистически значимо между двете групи, съответно 5.8% и 5.7%, но честотата на голямо кървене е значително по-ниска в групата с fondaparinux – 2.2% срещу 4.1%.

Според ръководството на Европейското Кардиологично Дружество за поведение при ОКС без ST елевация от 2011 (8), fondaparinux е антикоагулантът с най-голяма доказателствена стойност по отношение на клинични ползи при пациенти с НАП / NSTEMI (I A). По време на PCI, обаче, това лечение изисква приложение на стандартна доза нефракциониран хепарин (I B).

5.4.4. Директни тромбинови инхибитори

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

Оценката на ефикасността и безопасността на *hirudin* венозно спрямо НФХ се прави от мета-анализи на няколко големи рандомизирани проучвания (161, 162). Поради значимо по-високата честота на големи кръвоизливи в групата на *hirudin*, последният не е залегнал като базисно средство за лечение при NSTEMI.

При сравнение на *bivalirudin* с НФХ при PCI, първият показва значимо намаляване на големите сърдечно-съдови събития като смърт, МИ или необходимостта от повторна реваскуларизация, както и значимо по-ниска честота на големи кръвоизливи (163, 164). Нещо повече същите резултати се съобщават и при комбинираното приложение на *bivalirudin* с GP IIb/IIIa инхибитори срещу НФХ с GP IIb/IIIa инхибитори, когато тези групи медикаменти се прилагат за протекция на исхемични събития по време на перкутанна процедура, като голямо кървене се наблюдава в значимо по-ниска степен за групата на бивалирудин с GP IIb/IIIa инхибитори (165, 166). *Bivalirudin* се препоръчва понастоящем като алтернативен антикоагулантен медикамент при спешна или избирателна PCI (167).

Още едно отворено проучване – ACUTY, рандомизира 13 819 пациенти с NSTEMI с умерен към висок коронарен риск, които подлежат на планова реваскуларизация (168, 169). Оформени са три главни рамена по комбинациите на прилаганите антикоагулантни медикаменти, както следва: НФХ или НМХ с GP IIb/IIIa инхибитори, *bivalirudin* с GP IIb/IIIa инхибитори и *bivalirudin* самостоятелно. Групите са проследени по отношение на три основни събития: съчетана исхемия (смърт, МИ, непланувана реваскуларизация), значимо кървене и комплексен клиничен изход. Няма сигнификантна разлика за първите две групи в графите на съчетана исхемия и значимо кървене на 30-ти ден от проучването. В рамките на самостоятелно приложен *bivalirudin*, медикаментът показва сравними

резултати при оценка на съчетана исхемия като изход, и значимо по-ниска честота на големи кръвоизливи.

Hirudin, bivalirudin, agratroban са медикаменти на избор при лечение на НГТ, усложнена с тромбози (170-172).

5.4.5. Антагонисти на витамин К (индиректни антикоагуланти)

Медикаментите от тази група упражняват ефекта си чрез намеса в чернодробния метаболизъм на витамин К, в резултат на което се произвеждат частично карбоксилirани или декарбоксилirани протеини с понижена коагулантна активност. Ефектът им се наблюдава след 3-5-ти ден от започване на прилагането им, поради което не са подходящи за острата фаза на NSTEMI. Най-често те се прилагат при наличие на съпътстващи състояния, като предсърдно мъждене, изразена ЛК систолна дисфункция с увеличени ЛК обеми и / или втρεкамерна тромбоза, венозен тромбоемболизъм. Коагулационният им ефект се мониторира чрез изследване на международното нормализирано съотношение (INR), като обикновено препоръчаните нива са между 2.0 и 3.0 (173).

5.4.6. Антиагреганти

5.4.6.1. Медикаменти, повлияващи метаболизма на арахидоновата киселина – Aspirin

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

Три последователни проучвания показват намаляването на смъртността или МИ от приложението на Aspirin при НАП (174-176). The Veteran`s Administration Cooperative Study сравнява Aspirin (324 mg дневно за 12 седмици) с плацебо при 1266 пациента. Регистрирано е намаление честотата на смъртните инцидентите и МИ с 51% в групата с Aspirin. Тези резултати са били потвърдени и в Шведско проучване, при което се сравняват ниска доза на Aspirin (75 mg дневно) с плацебо при 796 пациента. Понижението на смъртността и МИ след 3 месеца е било 64%, а след една година – 48%. Подобни

результати са отчетени и в Канадско проучване, използващо много по-голяма доза Aspirin (1300 mg дневна доза).

От мета-анализ на Antithrombotic Trialists Collaboration (140) е доказано 46% спадане на честотата на сърдечно-съдовите събития, свързано с приложение на Aspirin. Този мета-анализ изказва предположението, че Aspirin 75-150 mg е достатъчна, ефективна дневна доза. Не е била установена изразена взаимовръзка между дозата и ефективността. Според настоящите препоръки при съмнение за ОКС се дава веднага 160-325 mg Aspirin (не-ентеросолвентен и сдъвкан), 162 mg при болни, приемали до момента Aspirin, и 325 mg при тези, които не са лекувани с Aspirin преди ОКС (8). За вторична профилактика на ОКС с Aspirin, най-често прилаганите дози са 75-125 mg дневно.

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) блокират обратимо циклооксигеназа (COX) 1 и така предвотратяват необратимото ѝ инхибиране от Aspirin. Отделно, НСПВС имат потенциално протромботични ефекти чрез инхибиране на COX 2. По тази причина НСПВС трябва да бъдат избягвани в комбинация с Aspirin (8).

5.4.6.2. Блокери на аденозин дифосфат рецептора - тиенопиридини

Тиенопиридиновите деривати селективно инхибират свързването на аденозин-дифосфат (ADP) към тромбоцитните му рецептори и блокират последващото ADP-медирано активиране на GP IIb/IIIa рецептори на тромбоцитите, инхибирайки по този начин тромбоцитната агрегация.

Ticlopidine в около 1% от случаите може да доведе до тромбоцитопения и левкоцитопения, което ограничава неговото приложение.

Ролята на clopidogrel при лечението на ОКС е утвърдена от три големи проучвания – CAPRIE, CURE и CREDO (177-179).

В PCI-CURE (180) също се установява, че приложението на clopidogrel преди PCI, намалява сърдечно-съдовите събития на 30-ия ден и в края на първата година с 31%.

При пациенти с ОКС се наблюдават някои предимства от приложение на по-висока натоварваща доза clopidogrel преди PCI (600 mg вместо 300 mg) според резултатите от проучването Current-OASIS 7 (181). В него при повече от 25 000 участници се установява намалена 30-дневна честота на МИ и тромбоза в стента в групата с натоварваща доза

clopidogrel 600 mg, последвана от 150 mg поддържаща доза за една седмица, след което обичайната доза от 75 mg, в сравнение със стандартното приложение на clopidogrel (натоварваща доза от 300 mg и поддържаща доза от 75 mg). Честотата на комбинираната крайна цел от сърдечно-съдова смъртност, МИ и инсулт до 30-ти ден, обаче, не се различава значимо между групите.

Сложният метаболизъм на clopidogrel (двустъпкова чернодробна трансформация) с участие на редица ензими водят до изява на резистентност към препарата при част от болните („нореспондер“). Дали определянето на тромбоцитната активност и оттам – индивидуализирането на антитромбоцитната терапия, води до намаление на честотата на значими нежелани сърдечно-съдови събития, показаха резултатите от проучването GRAVITAS (182). То обхваща 2 214 пациенти със стабилна стенокардия или ОКС и имплантиран поне един медикамент-излъчващ стент (DES – drug-eluting stent), но задължително с висока тромбоцитна активност. Пациентите с имплантиран стент и висока тромбоцитна активност са рандомизирани на висока доза clopidogrel (600 mg натоварваща доза и 150 mg дневно за шест месеца) или на стандартна доза (без натоварваща доза и 75 mg дневно за шест месеца). Честотата на първичната крайна цел на проучването (съвкупност от сърдечно-съдова смъртност, нефатален МИ или тромбоза на стента) на края на шестия месец не показва статистически значима разлика между двете групи пациенти.

GRAVITAS е достатъчно голямо проучване, за да може, въпреки малката честота на неблагоприятните сърдечно-съдови събития, да отхвърли необходимостта от рутинно определяне на тромбоцитната активност при болни с имплантиран DES с цел индивидуализиране на терапията.

Prasugrel е тиенопиридинов антиагрегант, който се трансформира до активен метаболит в една стъпка (за разлика от clopidogrel, чиято трансформация изисква две стъпки). В сравнение с clopidogrel, prasugrel има по-бързо начало на действието, по-мощно инхибира тромбоцитите и отговорът му е по-предсказуем (в резултат на опростения метаболизъм) – при приема му част от пациентите, при които не се потиска тромбоцитната активност на фона на clopidogrel – non-responders, показват добър терапевтичен отговор.

Prasugrel е сравнен директно с clopidogrel в проучването TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) (183). То обхваща 13 608 пациенти с МИ с или без елевация на ST сегмента, проследени 15 месеца. В групата пациенти, рандомизирани на prasugrel, се наблюдава значителна редукция в честотата на първичната крайна цел – смъртност, МИ или инсулт, в сравнение с пациентите, които приемат clopidogrel. Наблюдаваната клинична полза е за сметка на увеличена честота на кървене при пациентите на prasugrel. За отбелязване е и факта, че приемът на prasugrel е свързан с 50% намаление на риска от стент-тромбоза. При подгрупов анализ на пациенти с НАП / NSTEMI се наблюдава същия положителен ефект по отношение редукция честотата на първичната крайна цел. Препоръчаната дозировка на prasugrel е: натоварваща доза от 60 mg и поддържаща доза от 10 mg.

Според проучването TRITON-TIMI 38 при 3 подгрупи пациенти приемът на prasugrel не води до нетна клинична полза (съвкупност от обща смъртност, нефатален МИ или инсулт и голямо кървене). Това са пациентите с преживян мозъчен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), пациентите ≥ 75 г и пациентите с ниско телесно тегло (< 60 kg). Затова в повечето случаи наличието на преживян инсулт или ТИА, както и активното патологично кървене се считат като контраиндикация за приложение на prasugrel. При пациентите ≥ 75 г се налага повишено внимание, а за пациентите < 60 kg се препоръчва намаляване на поддържащата доза наполовина (5 mg), въпреки че този подход не е доказал своята ефективност и безопасност.

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

Ticagrelor е друг обратим не-тиенопиридинов антагонист на P2Y₁₂ рецептора, с по-бързо начало и край на действието в сравнение с clopidogrel, по-мощна инхибиция на тромбоцитите и отново по-предсказуем отговор. Той е доказал своите клинични ползи в проучването PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) (184), което обхваща

18 624 пациенти с ОМИ, проследени 12 месеца. Тук отново се наблюдава намаление на честотата на първичната крайна цел (смъртност и МИ) в групата пациенти, рандомизирани на ticagrelor, за сметка отново на увеличена честота на кървенето, но не и на свързаното с АКБ кървене. Редукцията на риска от инстент-тромбоза в PLATO е 25-33%. При подгрупов анализ на пациенти с НАП / NSTEMI – въпреки че групата не е голяма, има отчетлива редукция на първичната крайна цел с ticagrelor, изявено, обаче, само при пациенти с висок риск (не и при тези с НАП). Друг поданализ на проучването PLATO (185) показва, че предимствата от приложението на ticagrelor (спрямо clopidogrel) са изявени не само при пациентите, при които се предвижда интервенционално лечение, но и при тези, при които е избрана консервативна стратегия.

Една особеност в проучването PLATO са наблюдаваните географски различия в сравнителната ефективност на двата медикамента (186). В Северна Америка приемът на ticagrelor е свързан с 27% (но статистически незначимо) повишение на риска за възникване на нежелано събитие в сравнение с clopidogrel. Допълнителен анализ установява, че значително по-висок процент от болните в Северна Америка (54%) приемат високи дози Aspirin (≥ 300 mg), отколкото в останалата част на света (1.7%). А от изследваните 37 изходни и пост-рандомизационни фактори Кокс-регресионният анализ показва, че единствено дозата на Aspirin определя значителна част от географските взаимодействия. Така при пациенти, приемащи ниски дози Aspirin (≤ 100 mg), както в Северна Америка, така и в останалата част от света, предимствата по отношение редукция на честотата на нежеланите сърдечно-съдови събития са в полза на ticagrelor. При междинните дози Aspirin (150 mg) двата медикамента са еднакво ефективни, а при високите дози предимствата са на страната на клопидогрел.

Резултатите от проучванията PLATO и TRITON-TIMI 38 наложиха промяна в антиагрегантната терапия при пациенти с НАП / NSTEMI – ръководството за поведение при ОКС без ST елевация на Европейското Кардиологично Дружество от 2011 отразява тези промени в конкретни препоръки (8). Ticagrelor се препоръчва при всички пациенти с умерено повишен или висок риск, независимо от първоначалната стратегия, включително и при тези, които предварително са приемали clopidogrel (в последния случай clopidogrel се преустановява). Prasugrel се прилага при болните, които не са приемали инхибитори на

P2Y₁₂ рецептора, тогава, когато предстои PCI и при липса на противопоказания. Clopidogrel се прилага само тогава, когато не могат да бъдат приложени ticagrelor или prasugrel.

5.4.6.2. Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори

GP IIb/IIIa молекулите са от ключово значение за процеса на тромбоцитна агрегация. Те представляват рецептори за фибриноген, като свързването на молекулата му с рецепторите на различни тромбоцити води до тромбоцитна агрегация – важен етап в тромбо-образуването. Този механизъм е задължителен и краен етап на тромбоцитната агрегация, което го прави особено подходящ за терапевтично блокиране. Тромбоцитните GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти действат чрез блокирането на рецепторите, възпрепятстване на свързването на фибриногена и съответно предотвратяване на тромбоцитната агрегация. Разрешените за клинична употреба GP IIb/IIIa инхибитори са abciximab, eptifibatide и tirofiban. Трите представителя се различават съществено по фармакокинетичните и фармакодинамичните си характеристики (187). Структурата е различна, но ефектът върху агрегацията – сходен: abciximab представлява Fab фрагмент от моноклонално антитяло, eptifibatide представлява цикличен хептапептид, а tirofiban е синтетичен пептиден инхибитор на GP IIb/IIIa. Abciximab има къс плазмен полуживот, но висок афинитет към GP IIb/IIIa, като блокира рецепторите за много дълъг период – от порядъка на седмици. Тромбоцитната агрегация се възстановява към нормата 24-48 часа след прекратяване на приложението му. Eptifibatide и tirofiban са с плазмен полуживот 2-3 часа и тромбоцитната агрегация се възстановява 4 до 8 часа след края на инфузията.

Голям мета-анализ, осъществен 2002 год. и публикуван в Lancet, включващ над 31 000 пациенти с ОКС, участващи в клинични проучвания с GP IIb/IIIa инхибитори, показва значима редукция с около 9% на риска от смърт и инфаркт до края на 30-ти ден в терапевтичната група – 11.8 срещу 10.8%, OR 0.91, 95% CI 0.84–0.98, p = 0.015 (188). Ползата е особено изразена в подгрупите на по-високорисковите болни – диабетици, с депресия на ST сегмент, тропонин-позитивни пациенти, както и при тези, при които е предприета инвазивна стратегия за лечение. Данните от разпределението в мета-анализа показват, че тропонин-негативните пациенти и жените (но не и тропонин-позитивните) не

са имали полза от приложението на GP IIb/IIIa инхибитор. Както може да се очаква, данните показват и повишаване на честотата на голямо кървене, но не и повишаване на честотата на интракраниални хеморагии.

По данни също от 2002 год на Roffi и сътрудници (189) от мета-анализ с приблизително 30 000 участници, които в началото са лекувани консервативно, след което е преминато към инвазивна стратегия и реваскуларизация, отново се потвърждава значителната (9%) редукция на смъртност и МИ. При подгруповия анализ, обаче, се оказва, че единствено при пациентите, при които GP IIb/IIIa инхибиторите са използвани по време на PCI, това е довело до значима полза – 10.5 срещу 13.6%, OR 0.74, 95% CI 0.57–0.96, $p = 0.02$. Тези резултати са потвърдени и от други мета-анализи (190).

По-нови данни, от 2007 год., обобщени от екип от Канада (191), при анализ на 25 сравнителни проучвания, изследващи клиничната ефикасност на GP IIb/IIIa инхибитори при повече от 30 000 пациенти, лекувани интервенционално, също дава интересни резултати. Включени са 15 проучвания за abciximab, четири за еptifibatide и две за tirofiban. Препоръчва се употребата на GP IIb/IIIa инхибитори при пациенти с умерен към висок риск, с ЗД и с повишени маркери за миокардна некроза като допълнителна медикация към антиагрегантната терапия, като изборът на антикоагулантна и антиагрегантна терапия се основава на преценката риск от кървене/ риск от исхемия.

Към настоящия момент при пациенти на двойна антиагрегантна терапия се препоръчва добавяне на GP IIb/IIIa инхибитор само в условие на високо-рискова PCI (повишен тропонин, видим тромб) и ако рискът за кървене е нисък (I B) (8).

Eptifibatide или tirofiban могат да бъдат добавени към Aspirin при високо-рискови пациенти, които не са приели насищаща доза с P2Y12 инхибитори (IIa C). Тези два GP IIb/IIIa инхибитори биха могли да се включат и към двойна антиагрегантни терапия при наличие на персистираща миокардна исхемия и при нисък риск от кървене (IIb C).

GP IIb/IIIa инхибитори не се препоръчват рутинно преди СКАГ при болни, разпределени на инвазивна стратегия. Медикаменти от този клас не се препоръчван и при консервативно лекуваните пациенти (8).

5.5. Избор на стратегия

5.5.1. Инвазивна стратегия

Взимане на подходящото решение в подходящия момент е крайъгълния камък на добрата клинична практика. Лекарите трябва не само да имат познанията, но и да бъдат способни да ги използват по начин, който да подобрява състоянието и прогнозата на пациентите. Добрата клинична практика изисква способности за интерпретация на доказателствата, оценка на риска и ползата, и разбиране и защита на интересите на болните.

Решението за избор на даден подход включва преценка на ползите и рисковете в контекста на моментното състояние на пациента. Ключовият въпрос е дали интервенцията може да подобри качеството и продължителността на живот на пациента.

В много ситуации трябва да се избира или да се комбинират различни терапевтични стратегии. В някои ситуации изборът е безспорен, поради доказаната си ефективност и безопасност. В тези случаи поведението е водено от ясно определени правила. В други случаи, обаче, решенията не са толкова ясни и изискват непосредствена преоценка. Не рядко в тези ситуации няма ясна терапевтична стратегия и в крайна сметка решението трябва се вземе не толкова по интуиция, а на базата на най-достоверната информация, която е налична.

Поради това и лекарите трябва да са наясно с достоверността на доказателствата, които използват при взимането на терапевтични решения. Най-достоверна е информацията от добре структурираните рандомизирани проучвания. Нерандомизираните проучвания дават допълнителна полезна информация, без обаче да може да се разчита на такава достоверност по отношение на направените изводи. В допълнение, дори и изводите от коректни рандомизирани проучвания не винаги важат за конкретния пациент, чиято прогноза за качество на живот зависи от индивидуалната лекарска преценка и решение за поведение.

Целта на реваскуларизацията при пациенти с ОКС е облекчаване на ангинозната симптоматика, настъпилата миокардна исхемия и предотвратяване прогресията на състоянието до МИ. Обема и начина на реваскуларизация (интервенционален или

оперативен) зависи от степента на засягане на коронарните артерии, локализацията на стенозите, състоянието на пациента и съпътстващите заболявания.

Селективната коронарна артериография е определящия метод за диагностика и избор на поведение. Данни от проучвания при пациенти с ОКС показват, че процента на едноклоновите болни е средно 30-38%, а 44-59% са с многоклоново засягане. Честотата на стволите стенози на ЛКА е от 4 до 8% (8). В 14-19% от случаите се касае за дифузна коронарна болест, без да може категорично да се определи така наречената виновна лезия (culprit lesion). В този контекст е все по-голяма ролята на методики като FFR, IVUS и OCT в диагностицирането на хемодинамичната значимост и т. нар. „нестабилност на плаката”, по белези като изтъняване на фиброзната обвивка и увеличаване на процента на липидното ядро (192, 193). Все още остава открит въпросът за поведението по отношение на т.нар. „нестабилни плаки”, в случаите, когато те не са виновните лезии или са несигнификантни. Резултатите от PROSPECT study показват, че в половината от случаите на повторни исхемични инциденти имат значение не първоначално диагностицираните „виновни” лезии, а други сегменти от артериите, които при първоначалната коронарография са отчетени като несигнификантни по отношение стесняването на лумена на съда (194).

5.5.2. Сравнение между ранната инвазивна и селективната инвазивна стратегия

Безспорно е, че при пациенти с тежка стенокардна симптоматика, неповлияваща се от медикаментозното лечение, динамични ЕКГ промени, тежки аритмии или хемодинамична нестабилност провеждането на спешна коронарография и интервенция при показания е най-добрия подход за оптималното повлияване на състоянието на пациента (urgent invasive strategy). Обикновено такива са около 2 до 15% от постъпващите с ОКС пациенти (195-197).

В останалите случаи в добавка към агресивната медикаментозна терапия съществуват две стратегии: ранна инвазивна с рутинно провеждане на инвазивно изследване или първоначална консервативна с медикаментозно стабилизиране, оценка на риска и при наличие на показания – провеждане на коронарна артериография. При инвазивната стратегия паралелно с медикаментозната терапия, се провежда коронарна

артериография в рамките на 24 до 72 час от хоспитализацията. Целта е бързо и точно да се оцени състоянието на коронарните артерии и да се приложи оптималното лечение. При консервативния метод целта е медикаментозно стабилизиране и оценка на риска с тест с натоварване, и насочване за коронарография на тези от пациентите с положителни тестове – така наречената селективна стратегия. Проведени са редица проучвания като резултатите не са еднозначни, но е ясно, че ползата от ранна инвазивна стратегия е толкова по-голяма, колкото по-рисков за сърдечно-съдови усложнения е пациента.

Основания за начален консервативен подход

Няколко мултицентрови проучвания, показват еднакви резултати по отношение на настъпване на МИ и смъртност при сравняване на двете стратегии (198-200), като някои наблягат на по-високия ранен риск от МИ свързан с инвазивната реваскуларизация (200, 201). Целта на консервативната стратегия е да се избегне рутинното, ранно подлагане на инвазивна диагностика, освен ако пациента не е с рецидивираща исхемия или хемодинамична нестабилност. При нея обаче трябва да се проведе такъв диагностичен алгоритъм, който в рамките на няколко дни да разграничи пациентите с нисък праг на исхемия, т.е. висок клас стенокардия и от тук висок риск, и да ги насочи за инвазивно изследване. Използването на агресивна медикаментозна терапия с наличните в наши дни антиагреганти и антикоагуланти, намали честотата на настъпване на МИ и смъртността при този подход (202-209). Едно от предимствата на тази стратегия е, че на много от пациентите, стабилизирани медикаментозно, не се налага изобщо да провеждат коронарография, с което се избягват скъпи и може би ненужни инвазивни процедури.

Основания за ранна инвазивна стратегия

Основанията за ранна диагностична ангиография при пациентите без повторна стенокардна симптоматика, т.е. така наречените „стабилни пациенти” е, че чрез нея се постига ранна и категорична стратификация на риска. По този начин могат бързо да се идентифицират тези до 20% пациенти, приети с ОКС, които са без сигнификантни стенози, както и тези около 20% с триклонова коронарна болест, левокамерна дисфункция или стволови стенози – група, която има особено голяма полза от ранна оперативна

реваскуларизация. В допълнение, интервенционалното лечение на виновната лезия може да доведе до намаляване необходимостта от мултиплена медикаментозна терапия и евентуални повторни хоспитализации (198). Точно както подобрената антикоагулантна и антиагрегантна терапия подобри прогнозата на пациентите, при които е приложен медикаментозния подход, така тези медикаменти подобряват прогнозата и правят по-сигурна и привлекателна и инвазивната стратегия. Приложението на GP IIb/IIIa рецепторни блокери също е свързано с възможност за две алтернативи в инвазивната стратегия: незабавна или забавена до 12-48 час ангиография – като тук се прави разлика между urgent angiography (спешна), immediate (незабавна) и deferred (забавена или задържана).

Мотив за незабавната ангиография е, че така се постига възможно най-бърза и точна диагностика. Така пациентите без коронарна болест могат бързо да се дехоспитализират или да бъдат насочени към по-удачни за тяхното лечение звена. От друга страна пациентите със сигнификантни стенози ще получат незабавна оптимална реваскуларизация, интервенционална или оперативна, което ще съкрати периода на лечение и ще намали вероятността от възможни усложнения в периода на изчакване. Едно от проучванията, подкрепящи този подход е Itracoronary stenting with Antithrombotic regimen Cooling-off Study (ISAR-COOL) (210). В него при всички пациенти с ОКС е дадена оптимална медикаментозна терапия, включително перорална и интравенозна антиагрегантна терапия, като пациентите, рандомизирани в незабавната група, имат сигнификантно по-малка честота на настъпване на МИ и смъртност, като настъпването на тези събития е по-често във втората група, именно в така наречения изчаквателен период (cooling period), което и дава основание да се счита, че ранният подход има предимства пред медикаментозното стабилизиране.

От друга страна, в повечето проучвания, свързани с инвазивната стратегия, коронарната артериография е извършена на 12-48 час от хоспитализацията, през което време така или иначе се провежда оптимална медикаментозна терапия. Анализ на няколко такива проучвания (211) намира ниска честота на усложненията при пациенти, при които е проведена PCI повече от 48 часа след постъпването при оптимална терапия с Heparin и ASA, в сравнение с пациентите с интервенция преди това, въпреки че досега не е

направена обективна оценка на значението на медикаментозното стабилизиране за последващата интервенция.

Сравнителни проучвания между ранна инвазивна и консервативна стратегия:

За създаване на стратегията на поведение при пациентите с ОКС са послужили резултатите от няколко рандомизирани проучвания. По-старите от тях са TIMI III (198, 212), Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) (200), и Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion (MATE) (199). По-съвременни проучвания са FRISC-II (213), TACTICS-TIMI 18 (214), VINO (215), RITA-3 (201, 216), ISAR-COOL (210) и ICTUS (217); както и няколко метаанализа (218-220) и голям проспективен мултинационален регистър: The OASIS registry (221);

Едно от най-важните проучвания по темата, а и за интервенционалната кардиология изобщо е FRISC-II study (The Framingham and Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) (213, 222). Това е първото рандомизирано проучване, убедително доказващо, че ранната инвазивна стратегия е свързана с по-добър краен изход и по-добра прогноза в сравнение с консервативния подход. Резултатите по-късно са потвърдени от Third Randomized Intervention treatment of Angina (RITA-3) (216) и Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 (TACTICS-TIMI 18) (214).

Проучването е проведено в 58 скандинавски болници в периода 1996-1998 година. От общо 3048 пациенти с ОКС без ST сегментна елевация, са рандомизирани 2457 в две групи според избраната стратегия: 1 222 с ранна инвазивна и 1 235 с консервативна стратегия, с проследявани показатели смъртност или честота на настъпване на МИ. Шест-месечните резултати, публикувани 1999 година показват, че инвазивната стратегия е свързана със сигнификантно по-ниска честота на проследяваните събития: комбинирания показател от смъртност и МИ (9.4 спрямо 12.1, $p = 0.031$), както и само по себе си статистически значима по-ниска честота на настъпване на МИ (7.8 срещу 10.1, $p = 0.045$) в инвазивната група (213).

След 5 годишно проследяване тенденцията се запазва с честота на комбинирания показател от смъртност и МИ 19.9% за инвазивната група срещу 24.5% за пациентите на

консервативна терапия ($p = 0.009$) и честота на настъпили МИ: 12.9% спрямо 17.7% ($p = 0.002$), при несигнификантна разлика в смъртността за двете групи (9.7% и 10.1%). Резултатите след 5 годишно проследяване могат да се обобщят в по-малко МИ, по-малко рехоспитализации в ранната инвазивна група, като ползата е по-изразена при пациентите с висок или интермедиерен риск. Изводите от проучването водят до промяна в препоръките на съществуващите до тогава ръководства за лечение на пациенти с ОКС без ST сегментна елевация (222).

В Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative strategy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 (TACTICS-TIMI 18) trial (214) 2 220 пациента с НАП или NSTEMI са рандомизирани в ранна инвазивна група – проведена коронарография до 48 час след хоспитализацията и реваскуларизация при наличие на показания и консервативна група. Всички пациенти са лекувани с Aspirin, heparin и GP IIb/IIIa инхибитор tirofiban. При консервативната група е извършена катетеризация само при пациентите с рецидивираща исхемия въпреки оптималната медикаментозна терапия или при позитивен стрес тест. Честотата на комбинирания показател от смъртност, МИ или рехоспитализация по повод на ОКС за 6 месечен период на проследяване е 15.9% за ранната инвазивна група, срещу 19.4% за групата с консервативна стратегия ($p = 0.025$). Честотата на смъртността и МИ съответно е 7.3% и 9.5% ($p < 0.005$). Положителният ефект на ранната инвазивна стратегия е по-изразен при средно и високорисковите пациенти, като оценката на риска става на базата на нивата на серумния TnT, наличието на ST сегментни промени или TIMI risk score > 3 (214). При липсата на тези белези, прогнозата на пациентите и в двете групи е подобна, което показва важноста на адекватната стратификация на риска за избор на подход.

Така и двете проучвания, FRISC-II и TACTICS-TIMI 18, демонстрират полза от ранната инвазивна стратегия. За разлика от предходни по-стари проучвания, тук мнозинството от пациентите с реваскуларизация са с имплантирани интракоронарни стентове.

Treatment of Refractory Unstable angina in geographically isolated areas without Cardiac Surgery-invasive vs. conservative strategy (TRUCS Study) (223) рандомизира 140 пациента с НАП в две групи: инвазивна (PCI или АКБ при показания) срещу консервативна терапия –

медикаментозна до пети ден и при липса на повлияване на симптоматиката – провеждане на ангиография. Главният проследяван показател е клиничното стабилизиране на пациента по време на болничния престой (дефинирано като липса на МИ или настъпване на смърт по време на престоя в болницата). Вторични показатели са рехоспитализации, поради рецидив на ангинозната симптоматика, и необходимост от по-късна реваскуларизация. Така главният показател е постигнат в инвазивната група при 96% от пациентите спрямо 43% на стабилизация за консервативната група. Комбинираният показател от МИ и смъртност се наблюдава с честота 3.9% за инвазивната срещу 12.5% за консервативната ($p = 0.053$). TRUCS study показва, че комбинацията от ранна инвазивна стратегия и терапия – интервенционална или транспорт по спешност до център за оперативна реваскуларизация, има предимства пред медикаментозната терапия по отношение редуциране честотата на смъртността и настъпване на МИ за период на проследяване от една година, при пациенти с висок риск за сърдечно-съдови усложнения.

Third Randomized Intervention treatment of Angina (RITA-3) проучването (201, 216) сравнява инвазивна с консервативна терапия при 1810 пациента с ОКС, оценени с интермедиерен риск. Комбинираният краен показател от честотата на смъртност, нефатални МИ и рефрактерна ангина е редуцирана от 14.5% при консервативната до 9.6% в инвазивната група. Разликата се дължи най-вече в намаляване на честота на рефрактерната ангина в ранната инвазивна група. Пет-годишното проследяване показва и отдалечена полза в тази група по отношение и на другите два показателя: смъртност и МИ.

При Value of first day angiography/angioplasty In evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: Open multicenter randomized trial (VINO trial) 131 пациенти с NSTEMI са рандомизирани в инвазивна група в деня на хоспитализацията и консервативна група. Въпреки факта, че 40% от пациентите в консервативната група за 6 месечния период на проследяване преминават през инвазивно изследване, е налице сигнификантно намаляване в честотата на смъртност или реинфаркт в ранната инвазивна група (съответно 6% и 22%) (215).

Проучването ISAR-COOL (210) рандомизира 410 пациенти, оценени като средно и високо-рискови, на ранна инвазивна стратегия, с коронарография средно на 2.4 часа от

хоспитализацията, и на късна инвазивна група, с коронарография на средно 86 часа от постъпването. Всичките пациенти са лекувани с оптимална медикаментозна терапия, включително clopidogrel и инфузия с GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор tirofiban. Ранната стратегия е свързана със сигнификантно по-ниска честота на крайните показатели: смърт или МИ на 30-ти ден от проследяването (5.9% спрямо 11.6%), като ползата е на базата на редукцията на неблагоприятните събития именно в т. нар. изчаквателен период (cooling period).

Друго проучване, касаещо търсенето на оптималното време за провеждане на инвазивното изследване, е The Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention (ABOARD) проучването (224). В него са рандомизирани 352 пациента с ОКС без ST сегментна елевация и TIMI score равен или повече от 3, които са разделени на две групи, според това дали при тях е проведена PCI веднага при хоспитализацията или на следващия работен ден. Основният проследяван показател е пикът на покачване на серумните нива на тропонин; допълнително проследявани са комбинираният показател от смъртност, МИ или спешна реваскуларизация за първия месец на проследяване. Средното време за започване на процедурата е 70 min за първата група, а за забавената група – 21 часа. По отношение на първичния показател не се намира сигнификантна разлика в нивата на повишаване на TnI. Вторичните показатели също не показват съществена разлика между групите.

При тези резултати, изследователите правят извода, че при пациенти с ОКС без ST сегментна елевация стратегията за спешна интервенция в сравнение със забавена до 24 часа такава, при оптимална медикаментозна терапия, не води до разлика в честотата на настъпване на МИ, определени чрез повишаване на нивата на Tn I.

The Organisation to Assess Strategies for ischemia with no ST elevation (OASIS registry) (221) представлява проспективен регистър, включващ около 8000 пациенти с ОКС без ST сегментна елевация, приети в 95 болници в 6 различни страни. Използвайки регионалните различия в честотата и времето на провеждане на инвазивното изследване, както и типа на реваскуларизация, който е използван при показания за това, регистърът проследява крайния изход при съответния подход. Така се установява, че 6 месеца след началото на оплакванията пациентите в САЩ и Бразилия, където ангиографското

изследване е сравнително достъпно, стигат по-често до инвазивно изследване (69.4%), до PCI (23.6%) и оперативна реваскуларизация (25.2%), докато в Канада и Австралия тази честота е съответно 48.8%, 17% и 16.8% за оперативната реваскуларизация ($p < 0.001$), а за Унгария и Полша инвазивно изследване е проведено на 23.5% от пациентите, PCI – при 5.8% и АКБ – при 10.9% ($p < 0.001$).

Установява се, че по-агресивният подход води до по-значително намаляване на честотата на рефрактерната ангина в САЩ и Бразилия в сравнение с Канада и Австралия (20.4% спрямо 13.9%, $p < 0.001$), без да има статически значима разлика по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и настъпването на МИ. Нещо повече, даже изследователите установяват тенденция към повече усложнения в инвазивната група в сравнение с консервативната терапия.

Няколко мета-анализа на проучвания при пациенти с ОКС заключават, че ранната инвазивна стратегия е по-добър вариант от консервативната или селективната инвазивна стратегия (218, 225, 226). Мета-анализ на седем рандомизирани проучвания на Mehta и сътрудници (220), включващ 4608 пациента с ранна ангиография и 4604 пациенти с начална консервативна терапия, показва намаляване на честотата на смъртността и МИ (12.2% спрямо 14.4%, $p = 0.001$) в полза на рутинната инвазивна стратегия, както и сигнификантно редуциране на МИ като самостоятелен показател (7.3% спрямо 9.4%, $p < 0.001$). В групата с ранна инвазивна стратегия се наблюдава по-висока честота на вътреболнична смъртност (1.8% спрямо 1.1%), което обаче се компенсира със сигнификантно намаляване на смъртността в тази група, в сравнение с консервативната в средно 17 месечния период на проследяване (3.8 спрямо 4.9%). В групата с ранно инвазивно изследване се наблюдават също така по-малко рехоспитализации и рецидиви на ангинозната симптоматика, и като цяло по-добро качество на живот.

По-скорошен мета-анализ, включващ седем проучвания с 8375 пациенти и среден период на проследяване от две години, показва сигнификантно намаляване на смъртността при групата с ранна инвазивна стратегия (4.9% спрямо 6.5%, $p = 0.001$), без тази разлика да е значима за първия месец. За двугодишния период на проследяване честотата на настъпили нефатални МИ в инвазивната група е 7.6% спрямо 9.1% при селективна инвазивна стратегия ($p = 0.012$) (218).

В противоречие на тези изводи са резултатите от най-скорошното проучване по темата ICTUS trial (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndrome) (227), което изтъква предимствата на така наречената селективна инвазивна стратегия. В ICTUS trial 1200 пациенти с ОКС и позитивен тропонин са рандомизирани в две групи според стратегията: ранна инвазивна или селективна инвазивна и са проследени за една година по отношение на комбинирания показател: честота на смъртност, настъпване на МИ и рехоспитализации по повод рецидив на исхемията. Всички пациенти са лекувани с оптимална медикаментозна терапия, включваща Aspirin, clopidogrel, LMWH, статини, и abciximab при тези, при които е проведена реваскуларизация. В края на проследявания период няма сигнификантна разлика в честотата на проследяваните показатели в двете групи. Така заключението на изследователите е, че селективния подход е оправдан и при пациентите с ОКС (227).

Възможното обяснение на липсата на явна полза при групата с ранна инвазивна стратегия в ICTUS trial е сравнително високата честота на реваскуларизация в селективната група - 47%, което реално намалява търсената разлика между двете стратегии (228), а също така и в това, че включената в проучването популация е нискорискова, за което се съди по ниската честота на проследяваните събития в сравнение с други проучвания.

Към критиките на проучването се добавя, че периодът за проследяване може да е твърде кратък, за да се отчете ползата от ранната инвазивна стратегия. В проучването RITA-3 (216) пет годишната честота на проследяваните събития доказва по-добрите резултати с инвазивната стратегия, а не едногодишното проследяване, въпреки че тригодишните данни от ICTUS запазват същото съотношение между двете групи.

Мета-анализът на Bavry и сътрудници (218) , включително и с данните от ICTUS, показва полза в дългосрочен план по отношение намаляване на смъртността и настъпване на нови инфаркти при прилагане на ранна инвазивна стратегия в сравнение с началното консервативно поведение.

Анализ на последните рандомизирани проучвания от базата данни на Cochrane collaboration (219) потвърждава данните от метаналаиза на Mehta и сътрудници (220), включително за началната по-висока смъртност в инвазивната стратегия, но със

статистически значима полза в дългосрочен план по отношение на смъртността и настъпването на МИ за период на проследяване от 2 до 5 години.

Изводи:

1. Честотата на ОКС без елевация на ST сегмента е висока (3 / 1000 души население) и надвишава тази на МИ с елевация на ST сегмента.
2. Въпреки непрекъснатото развитие и значителния напредък в медикаментозната терапия (и особено антиагрегантната терапия), смъртността и честотата на МАСЕ при НАП / NSTEMI остават високи. Ранната болнична и до края на първия месец смъртност за NSTEMI е по-ниска от тази за STEMI, на шестия месец стойностите се изравняват, а при по-дългосрочно проследяване смъртността при NSTEMI надвишава тази при STEMI.
3. Един от методите за повлияване на тази неблагоприятна тенденция е прилагането на ранна инвазивна стратегия при пациентите с ОКС без ST елевация, или поне при по-високорисковите подгрупи.
4. Данните за повлияването на различните прогностични показатели, поотделно и в различни комбинации, от приложението на ранна инвазивна стратегия спрямо селективна такава, обаче, се различават значимо между отделните проучвания и мета-анализи.

II. Цел и задачи

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

Задачи:

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

III. Методи

1. Материал на проучването

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

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

Спазени са следните *критерии за изключване*:

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

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

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

2. Кардиологично изследване

2.1. Анамнеза и статус

От анамнезата на пациента се изяснява наличието на стенокардна болка, характер на болката (типична или атипична), давност, локализация, придружаваща

симптоматика, провокиращи моменти, продължителност, облекчаващи фактори, последен болков епизод и характеристика на последния болков епизод.

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

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

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

2.2. Лабораторни изследвания

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

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

Наличие на ХБН се приема при гломерулна филтрация, определена според стойността на клирънса на креатинина < 60 ml/min/1.73 m². Изчислението на креатининовия клирънс е проведено с помощта на MDRD формулата (Modification in Diet in Renal Disease), която освен серумните стойности на креатинина отчита и

възрастта, пола и расата. Изчислението може лесно да бъде проведено online на адрес <http://mdrd.com/>.

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

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

2.3. Електрокардиограма (ЕКГ)

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

2.4. Ехокардиография (ЕхоКГ)

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

2.5. Работна ЕКГ проба

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

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

3. Медикаментозна терапия

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

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

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

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

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

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

4. Оценка на риска

Използвани са две скали за оценка на риска – GRACE score (15, 16, 63, 64) и TIMI Risk Score (65).

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

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

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

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

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

Рискът от кървене е оценяван на базата на CRUSADE скалата за оценка на риска (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) (8, 74). В изчислението се включват фактори като изходен хематокрит, клирънс на креатинина, сърдечна честота и артериално налягане при приемането, пол, белези на застойна СН, известно съдово заобляване, наличие на ЗД. На всяка конкретна стойност съответства определена

точкова оценка. Изчислението е лесно с използване на online модел на www.crusadebleedingscore.org. Алгоритъмът определя конкретна стойност на модела, дава очакваната честота (в процент) на вътреболнично голямо кървене и съответно оценка на риска от кървене като нисък, умерен или висок.

Кървенето при изследваните пациенти е класифицирано като леко, умерено или голямо (живото-застрашаващо), според GUSTO критериите за кървене (229). Голямо или живото-застрашаващо кървене включва или интракраниален кръвоизлив, или кървене, което предизвиква хемодинамично нарушения, налагащи интервенция. Умерено е кървенето, което налага хемотрансфузия, но не води до хемодинамични нарушения. И леко е това кървене, което не отговаря на критериите за умерен или голям кръвоизлив.

5. Избор на стратегия

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

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

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

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

инвазивна стратегия. При отрицателен тест с натоварване селективната инвазивна стратегия преминава към консервативна.

6. Инвазивно изследване и интервенция

6.1. Преддилатационна подготовка

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

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

6.2. Селективна коронарография

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

За обозначаване на коронарните съдове е използвана класификацията на анатомичните сегменти на коронарните съдове, възприетата от проучването BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Coronary Artery Segments and Corresponding Map Location) (230).

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

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

6.3. Техники на ангиопластика

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

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

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

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

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

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

5. След осигуряване на път до лезията, най-често се използват интракоронарни балони за предилатация и подготовка за последващо имплантиране на коронарен стент.

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

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

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

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

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

За крайна оценка на постигнатия резултат се правят няколко сцени в различни проекции. Много важно е да се изключи наличие на остатъчна дисекция или тромб в коронарния съд, която може да доведе до нов коронарен инцидент. Ако резултатът от

дилатацията е приемлив, няма дисекация, няма тромб и пациентът е без оплаквания, то той се превежда в интензивно отделение за по-нататъшно активно наблюдение.

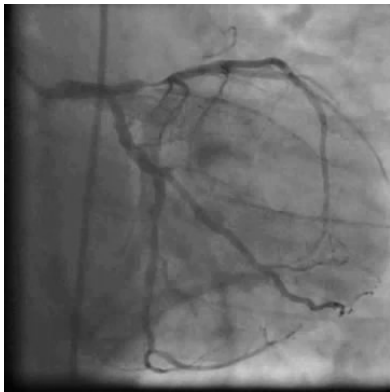
6.4. Специални техники

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

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

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

6.5. Примери (фигури 1-4)



Диагностична ангиография: вижда се значима лезия на проксималната част на ЛАД (лява предна десцендентна артерия)

Фигура 1 Пациентка на 48 г, с НАП

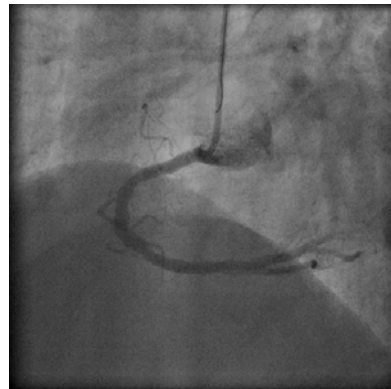


Резултат след имплантиране на стент в LAD. Отличен непосредствен ангиографски резултат.



Диагностична ангиография: визуализира се значима лезия на остиума на дясна коронарна артерия (ДКА)

Фигура 2 Пациентка на 65 г, с НАП

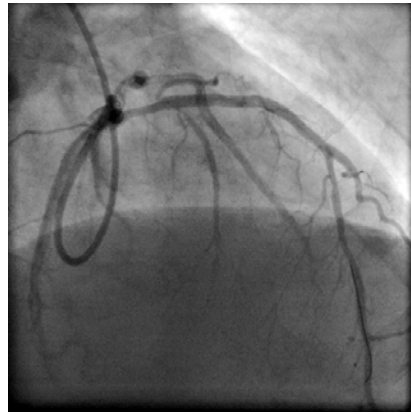


Резултат след имплантиране на стент в остиума на ДКА.

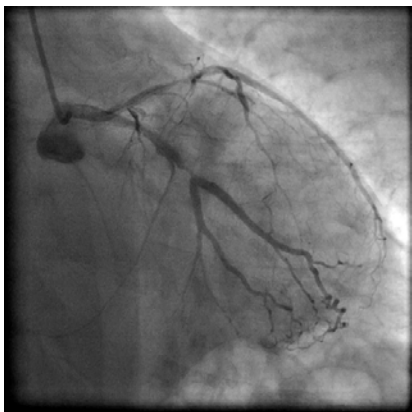


Диагностична ангиография: визуализира се субтотална оклузия на ЛАД в среден сегмент

Фигура 3 Пациентка на 65 г, с НАП

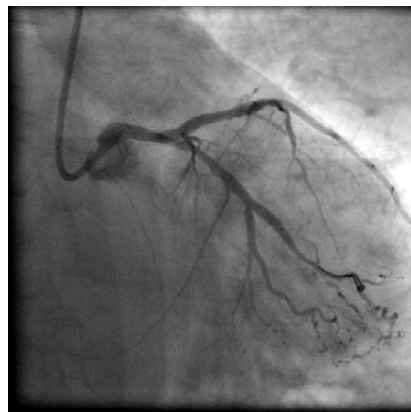


Резултат след имплантиране на стент в остиума на ДКА.



Диагностична ангиография: визуализира се субтотална оклузия на циркумфлексната артерия в проксимален сегмент

Фигура 4 Пациент на 64 г, с НАП



Резултат след имплантиране на стент в циркумфлексната артерия.

7. Групи от изследвани лица

7.1. Основни групи

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

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

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

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

7.2. Основни показатели

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

Използвани са следните качествени показатели: пол, наличие на АХ, ЗД, дислипидемия, тютюнопушене, фамилна обремененост за ранна атеросклероза, преживян МИ, проведена PCI, анамнеза за СН, известна МСБ, стенокардия в рамките на последните 24 часа преди хоспитализация, предшестваш прием на Аспирин, наличие на бъбречна недостатъчност, разпределение според TIMI Risk Score, процентно съотношение в рамките на ОКС – NSTEMI, прием по време на хоспитализацията

на бета-блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери, калциев антагонисти, Аспирин, клопидогрел, статини, фибрати, приложение на нитрат, ниско-молекулярен хепарин, GP IIb/IIIa рецепторен антагонист, разпределение според изходната електрокардиографска находка, брой на засегнатите коронарни артерии, таргетен коронарен съд и проведена интервенция, процентно съотношение на пациентите, при които са наблюдавани рецидив на стенокардия, МИ, повторна хоспитализация, СКАГ, коронарна интервенция, прояви на СН, мозъчен инсулт, смъртност, както и процентно съотношение на болните, при които е наблюдавано някое (едно или повече) от изброените неблагоприятни сърдечно-съдови събития.

8. Проследяване

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

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

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

9. Статистически анализ

9.1. Описателни методи и методи за оценка

9.1.1. Описателна статистика на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение (СО) и 95% доверителен интервал (ДИ) на средната (231, 232, 233)

9.1.2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти) (231, 232, 232)

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

9.2. Методи за проверка на хипотези

9.2.1. Параметрични (232, 233)

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

9.2.2. Непараметрични методи (232, 233)

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

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

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

9.3. Анализ на преживяемостта

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

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

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка α . За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS (*Statistical Package for Social Science*)– SPSS for Windows 13.0 (234).

IV. Резултати

1. Анализ на цялата изследвана група

1.1. Изходни характеристики на изследваната група

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания в цялата изследвана група са представени в таблица 1.

Таблица 1. Обща характеристика на изследваната група

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

По разпределение на демографските показатели, рисковите фактори за развитие на атеросклероза и предшестващи сърдечно-съдови заболявания пациентите в избраната група не се различават съществено от общата популация пациенти с ОКС.

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

Таблица 2. Клинична характеристика на изследваната група

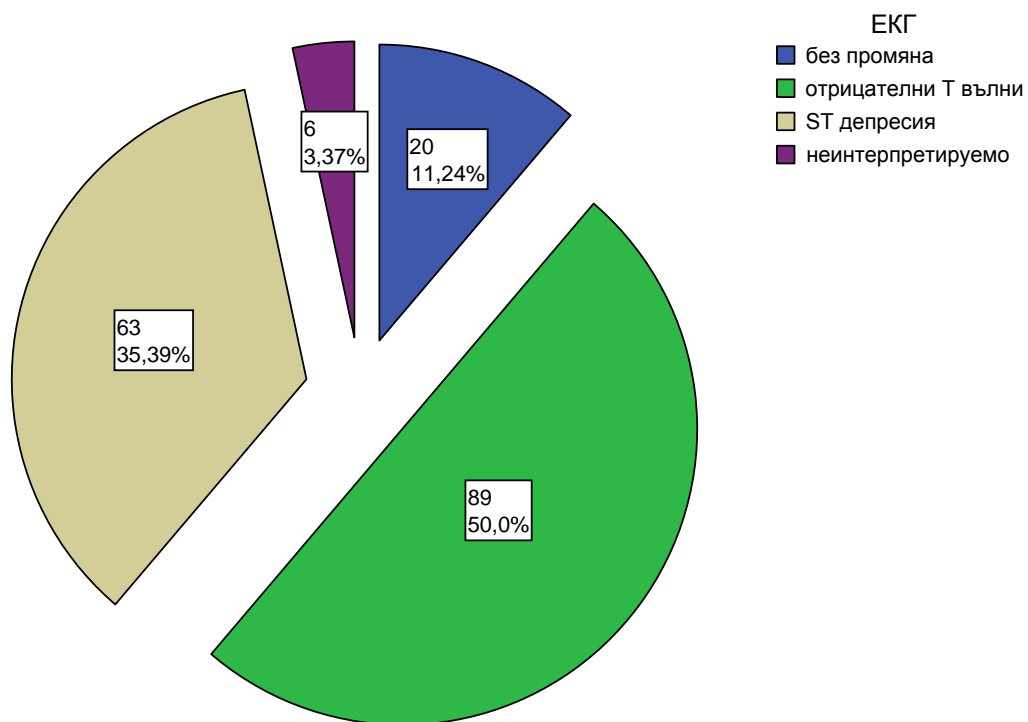
ПОКАЗАТЕЛ	ОБЩА СТОЙНОСТ N = 178
Стенокардия в рамките на 24 часа преди хоспитализация – брой (%)	67 (37.6%)
Предшествващ прием на Аспирин – брой (%)	122 (68.5%)
СРК – медиана (25-ти – 75-ти перцентил)	115.5 (72.8-199)
МВ – медиана (25-ти – 75-ти перцентил)	15 (11-25)
Троп I – медиана (25-ти – 75-ти перцентил)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

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

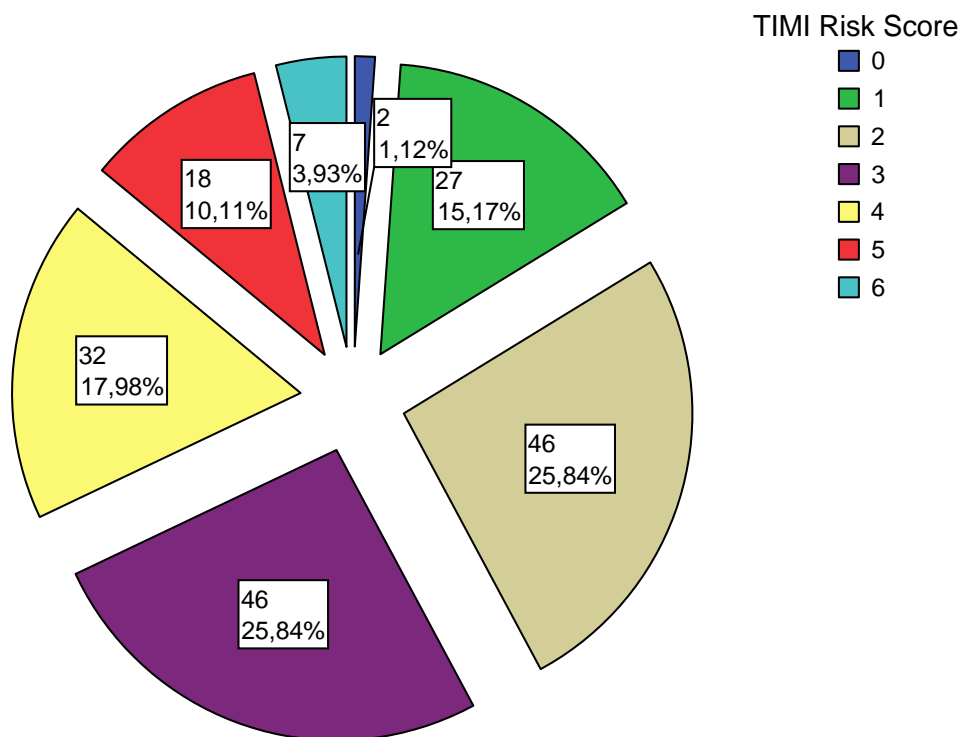
Проведената фармакологична терапия по време на болничния престой за цялата изследвана група е представена в таблица 3.

От цялата изследвана група от 178 пациенти, при 76 (42.7%) е възприета ранна инвазивна стратегия, а при останалите 102 пациенти (57.3%) – селективна инвазивна стратегия. Подробностите относно начина на разпределение на пациентите и конкретното поведение при всеки един стратегичен подход са отразени в раздел Материали и методи.

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



Фигура 5. Електрокардиографска находка в цялата изследвана група



Фигура 6. Разпределение на пациентите според TIMI Risk Score

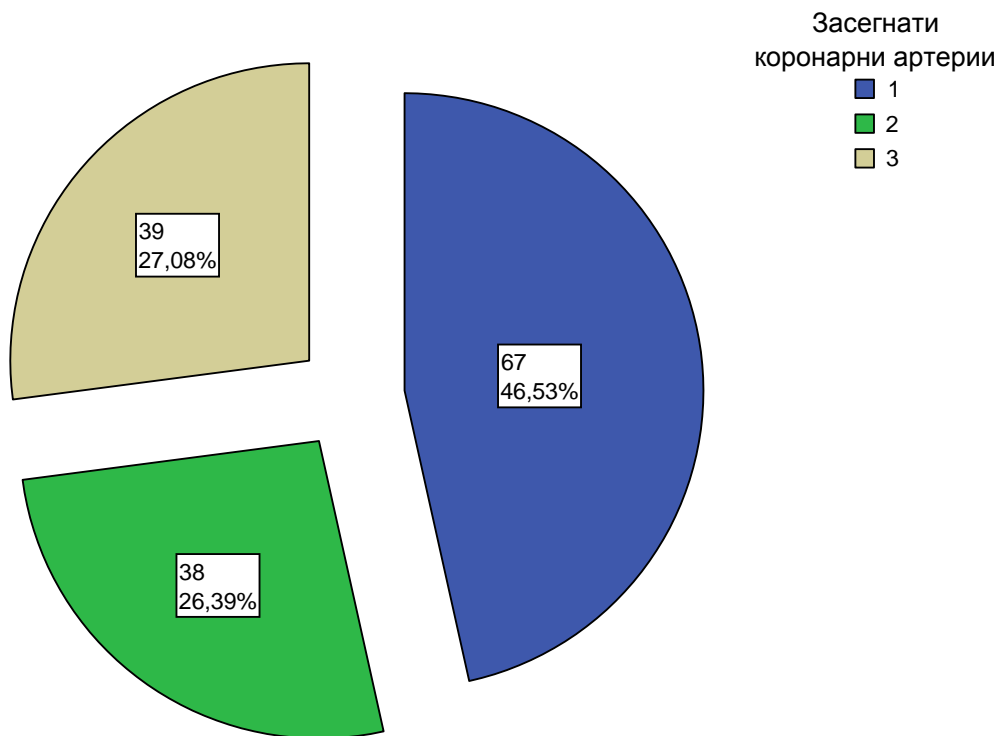
Таблица 3. Фармакологично лечение

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

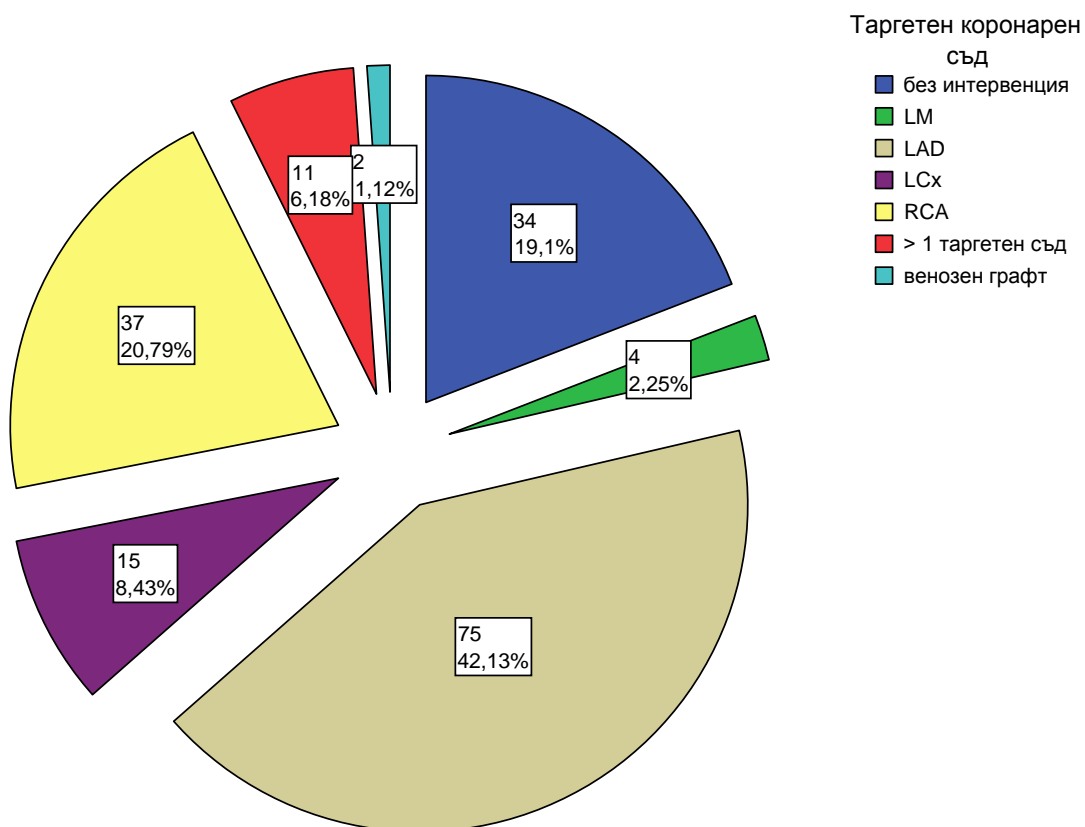
Тест с натоварване е провеждан единствено при пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия. Такъв е проведен при 65 от тях (63.7%) с данни за индуцируема миокардна исхемия при 32 пациенти (49.2%) и липса на такава при останалите 35 (50.8%).

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

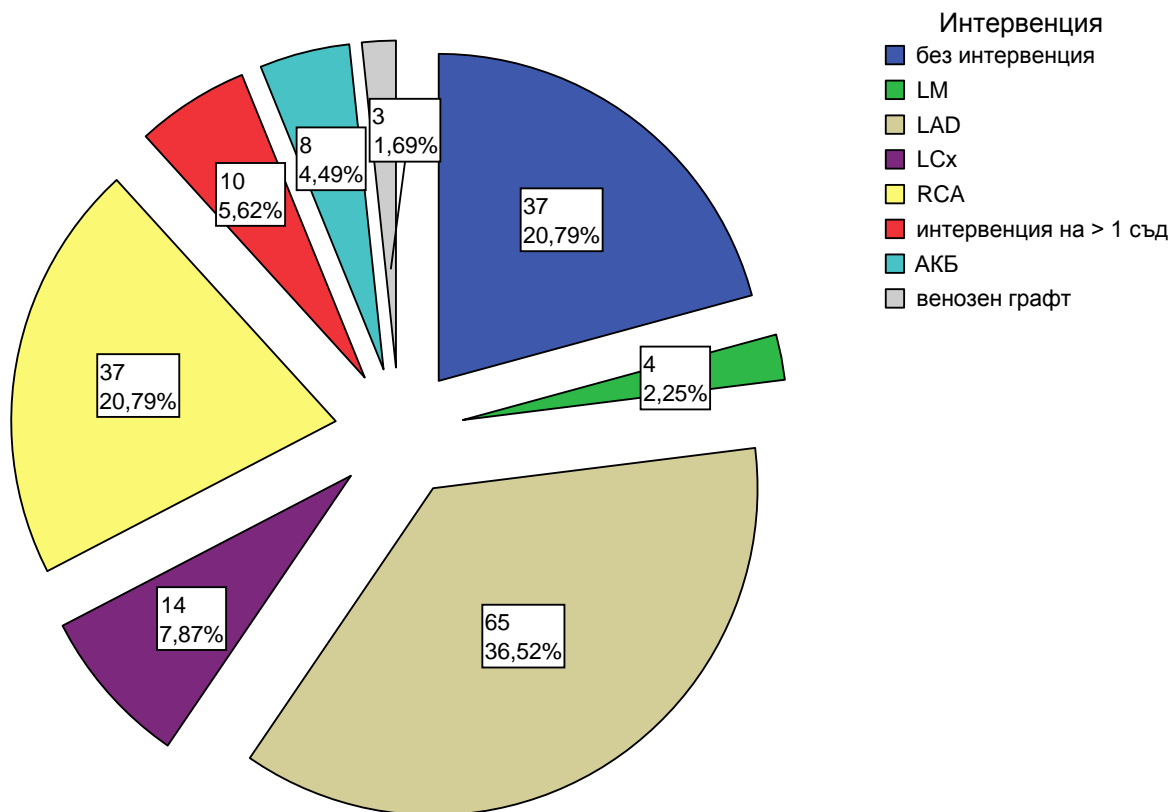
Броят на засегнатите коронарни артерии, таргетният коронарен съд и проведената интервенция са представени съответно на фигури 7, 8 и 9.



Фигура 7. Брой засегнати коронарни артерии в цялата изследвана група



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



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

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

1.2. Проследяване на пациентите

Средният период на проследяване на пациентите е 22.8 ± 14 месеца, като проследяването варира от 5 до 51 месеца.

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

Честотата на МАСЕ в наблюдаваната група пациенти за целия период на проследяване е относително висока – 44% от пациентите претърпяват нежелан сърдечно-съдов инцидент, като близо половината от тези събития се случват в рамките на първите 30 дни след дехоспитализация. Шест от пациентите са починали в хода на проследяването като във всеки един от тези случаи причината е сърдечно-съдова.

Таблица 4. Честота и време до настъпване на МАСЕ

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

2. Сравнение на пациентите според избора на стратегия

2.1. Изходни характеристики в изследваните групи

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания в двете основни групи пациенти според избора на стратегия са представени в таблица 6.

Таблица 6. Обща характеристика в двете изследвани групи

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

При пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, се наблюдава по-висока честота на дислипидемия и фамилна обремененост за ИБС. По останалите параметри двете изследвани групи не се различават значимо.

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

Таблица 7. Клинични характеристики в двете изследвани групи

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

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

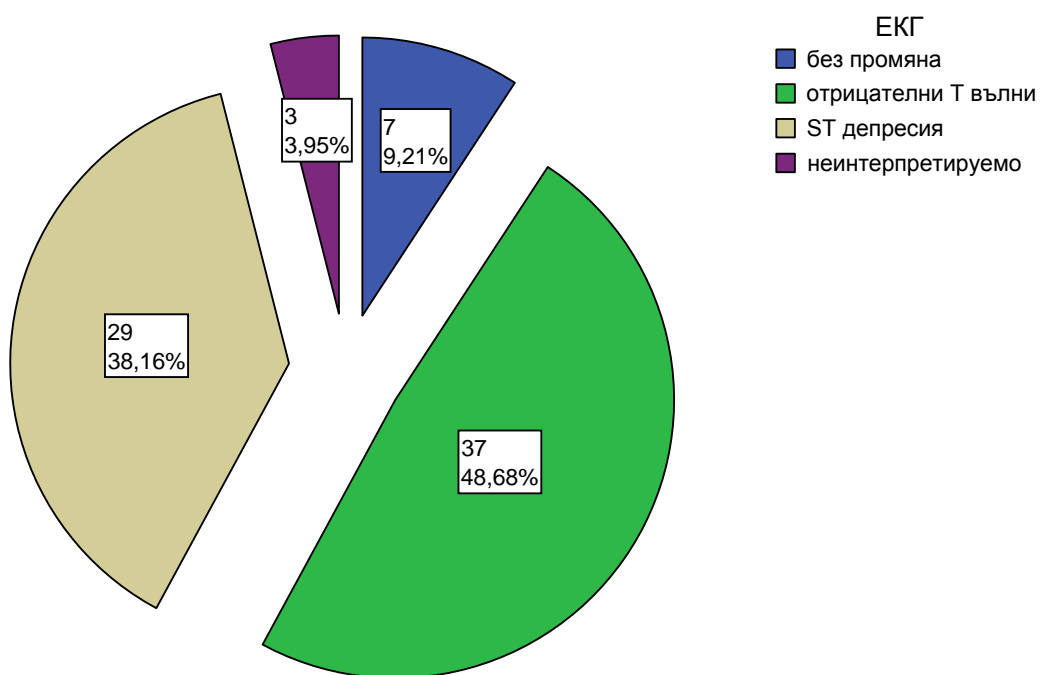
Електрокардиографската находка при хоспитализация в двете изследвани групи е представена на фигура 10. Тези групи не се различават значимо помежду си по изходната електрокардиографска находка.

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

Медикаментозната терапия по време на болничния престой според избора на стратегия е представена в таблица 8. Пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, е по-вероятно да приемат бета-блокери, АСЕ инхибитори или ангиотензин-рецепторен блокери в сравнение с тези на селективна инвазивна стратегия. В тази подгрупа (ранна инвазивна стратегия) се наблюдава и по-висока честота на прием на клопидогрел. Използването на нитро-препарат е по-често при избор на селективна инвазивна стратегия, което е очаквано предвид първоначалния опит за овладяване на болката и стабилизиране на пациентите с медикаментозна терапия на фона на този избор на стратегия. По отношение на останалата медикаментозна терапия двете изследвани групи не се различават значимо помежду си.

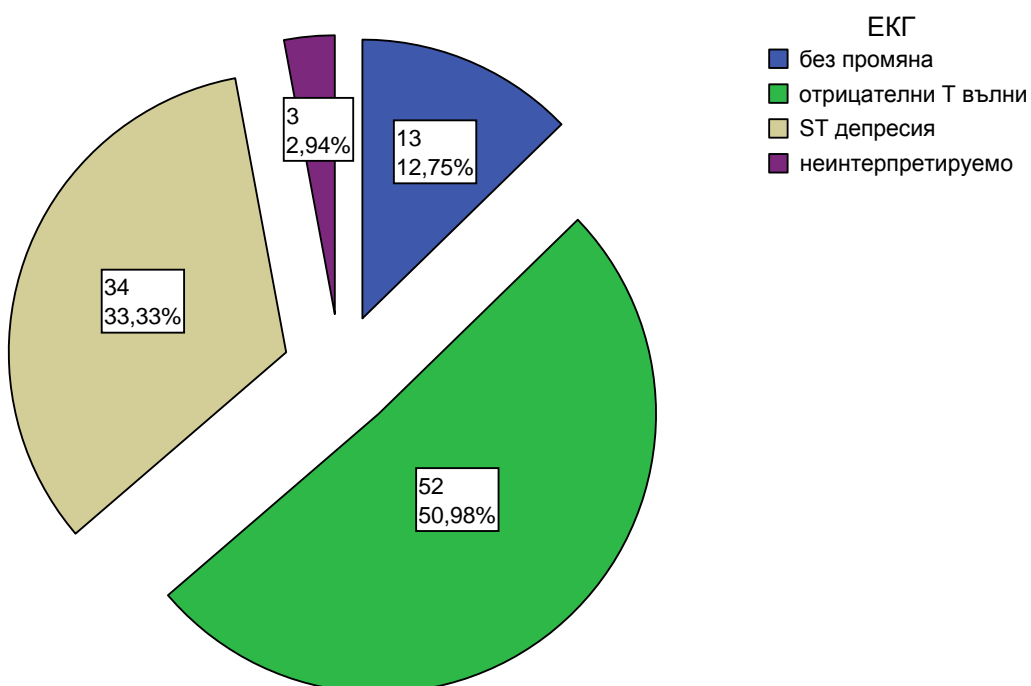
Сравнението между пациентите от двете изследвани групи според броя на засегнатите коронарни артерии е представено на фигура 12. В групата с избор на ранна инвазивна стратегия честотата на срещане на едно-, дву- и триклонова коронарна болест е приблизително еднаква, докато при пациентите, разпределени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

Ранна инвазивна стратегия



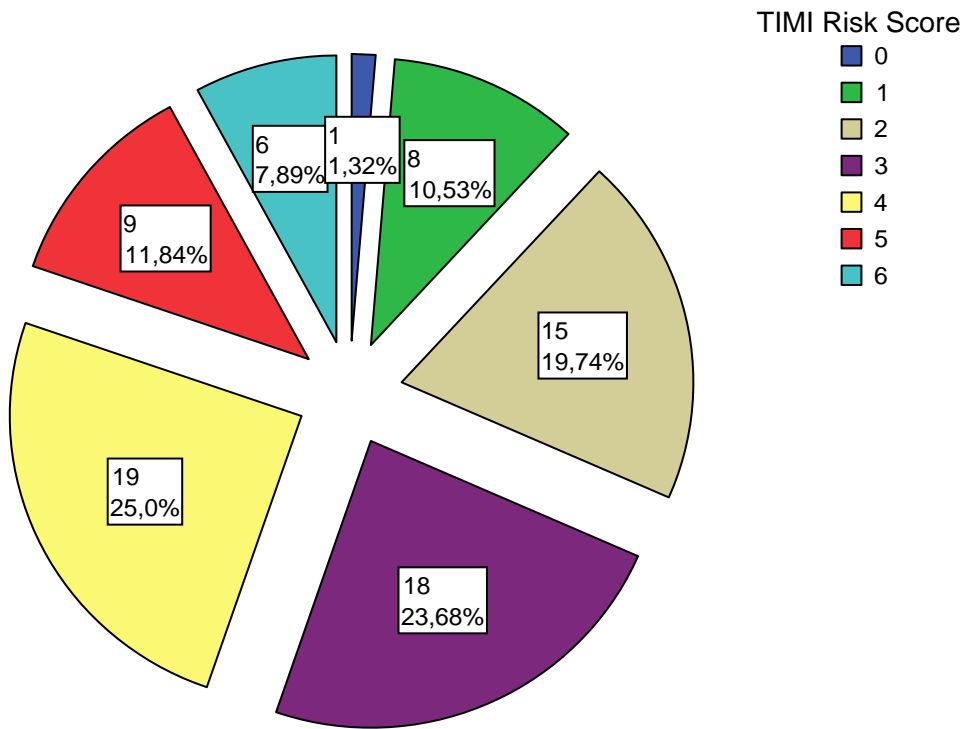
$p = 0.814$

Селективна инвазивна стратегия



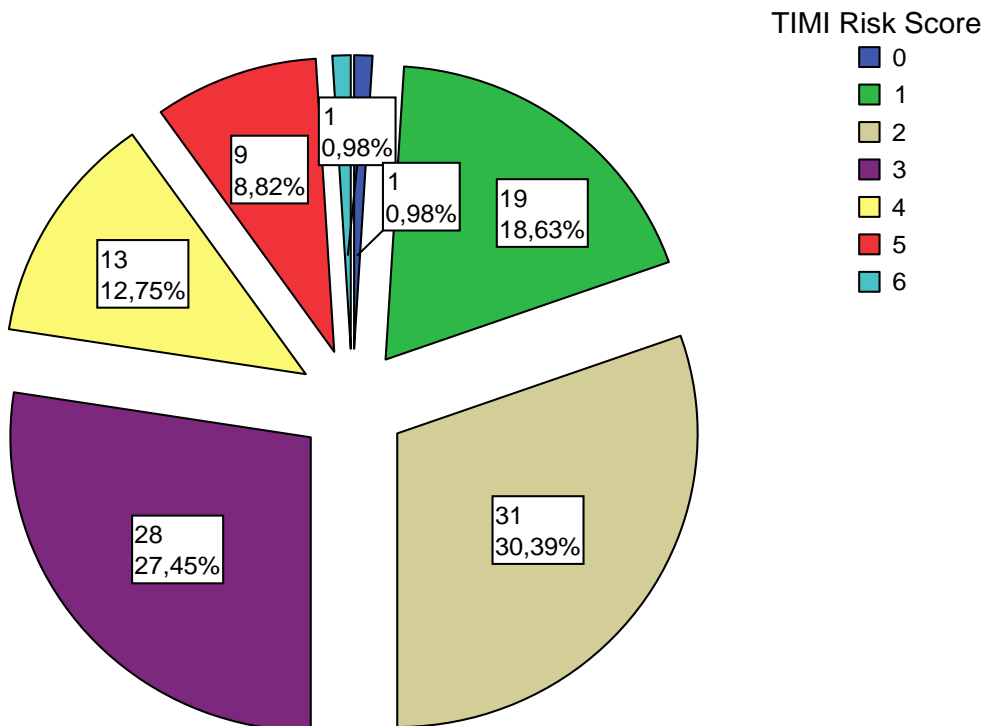
Фигура 10. Електрокардиографска находка при пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

Ранна инвазивна стратегия



$p = 0.037$

Селективна инвазивна стратегия



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

Таблица 8. Фармакологично лечение

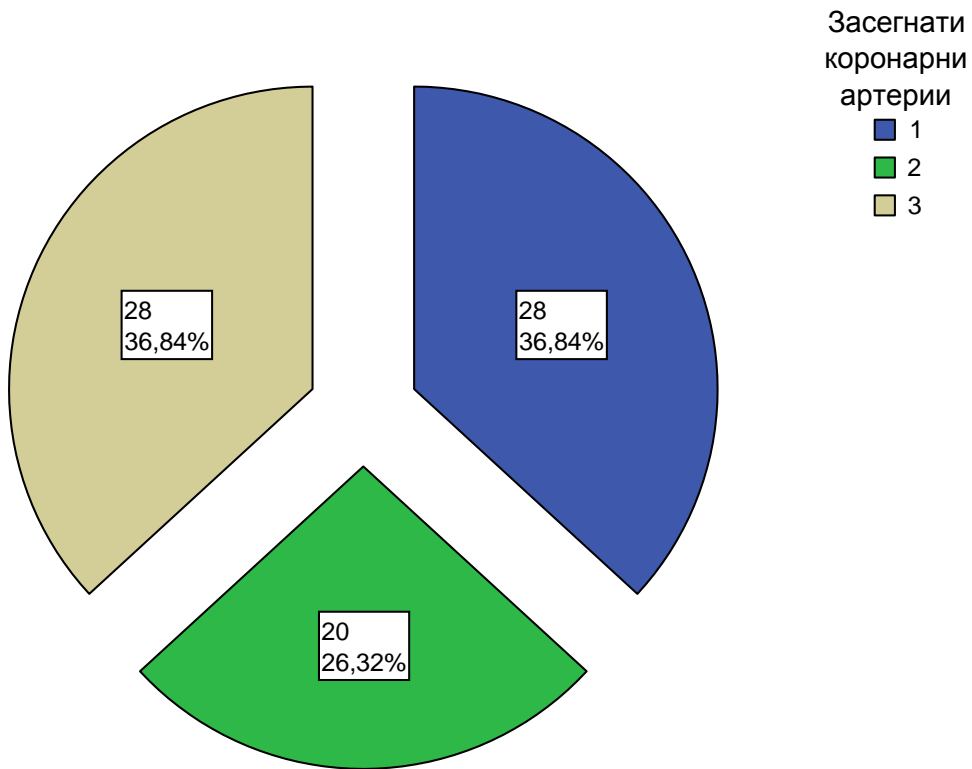
МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 76	Селективна инвазивна стратегия n = 102	Статистическа значимост (p)
Бета-блокер – брой (%)	71 (93.4%)	83 (81.4%)	0.026
АСЕ инхибитор – брой (%)	68 (89.5%)	78 (76.5%)	0.03
Ангиотензин-рецепторен блоккер – брой (%)	2 (2.6%)	12 (11.8%)	0.027
Калциев антагонист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

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

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

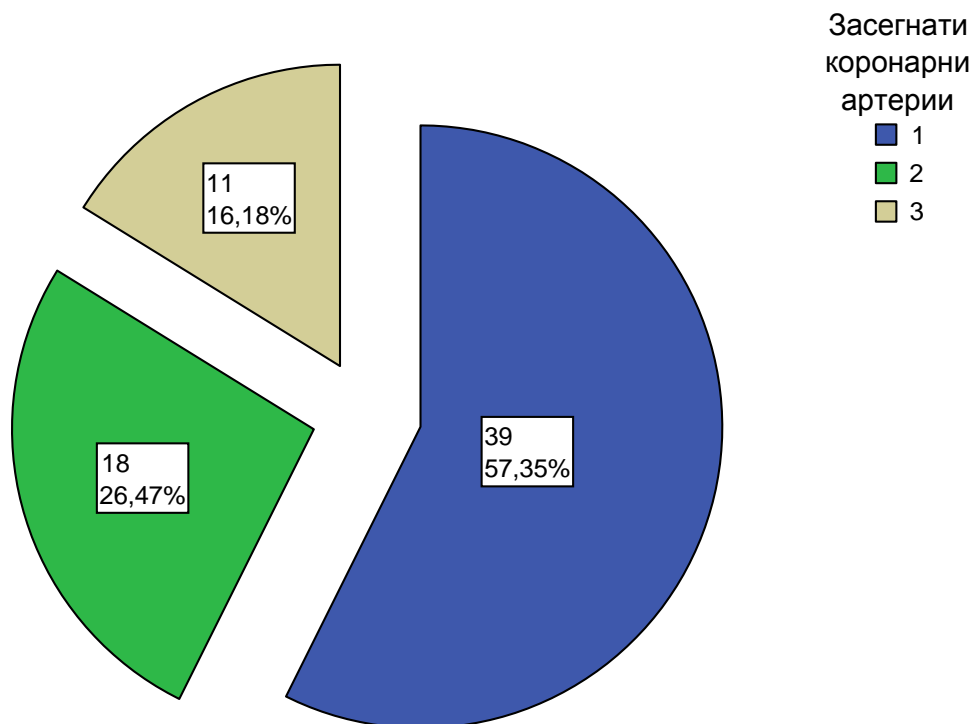
Голямо вътреболнично кървене, дефинирано според GUSTO критериите (229), беше наблюдавано при двама пациенти (единият от които, разпределен на ранна инвазивна стратегия, а другия - на селективна такава). И в двата случая става дума за хеморагичен мозъчен инсулт.

Ранна инвазивна стратегия



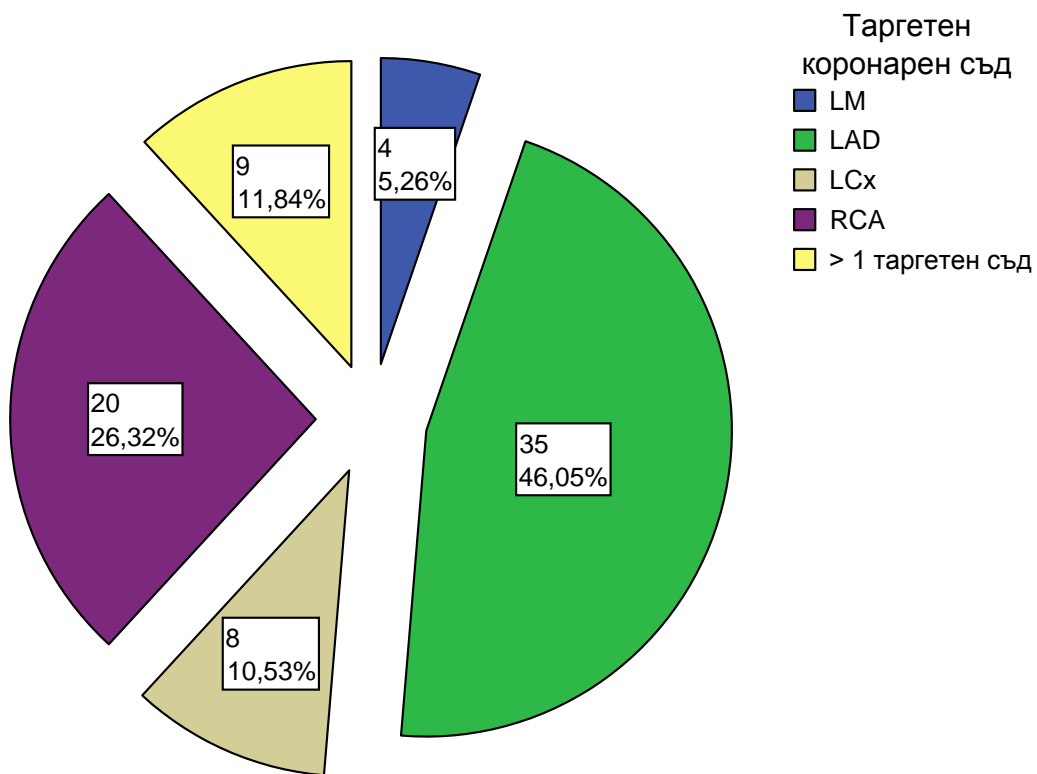
$p = 0.012$

Селективна инвазивна стратегия



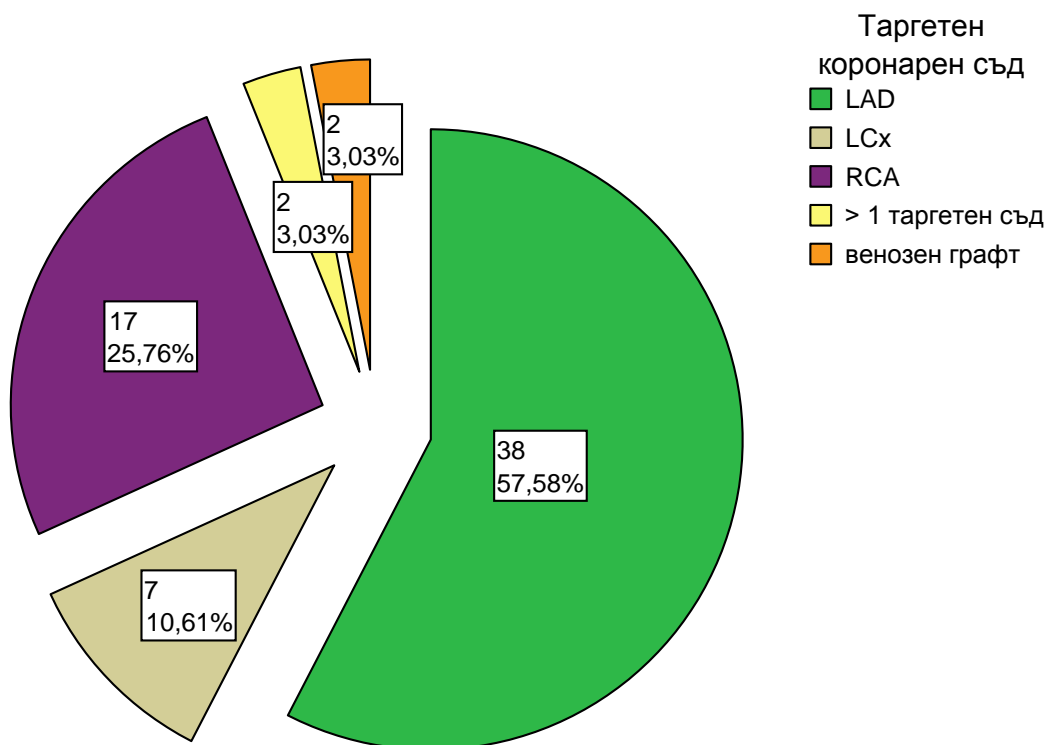
Фигура 12. Брой засегнати коронарни артерии според избора на стратегия

Ранна инвазивна стратегия



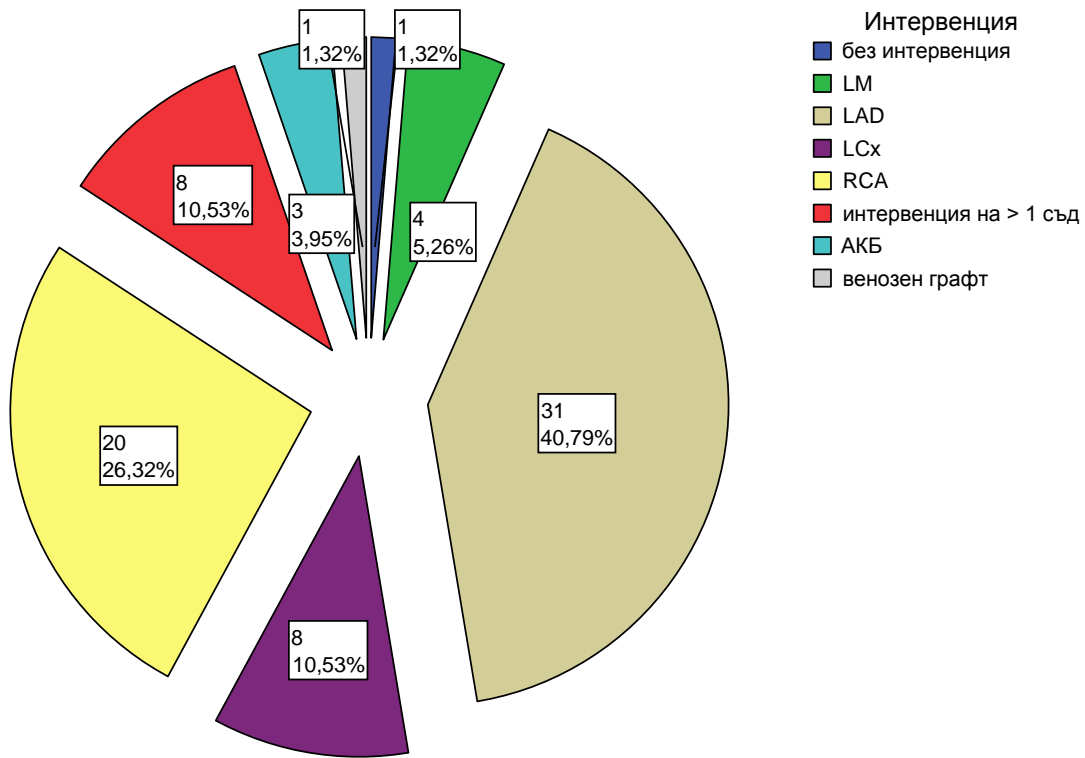
p = 0.058

Селективна инвазивна стратегия



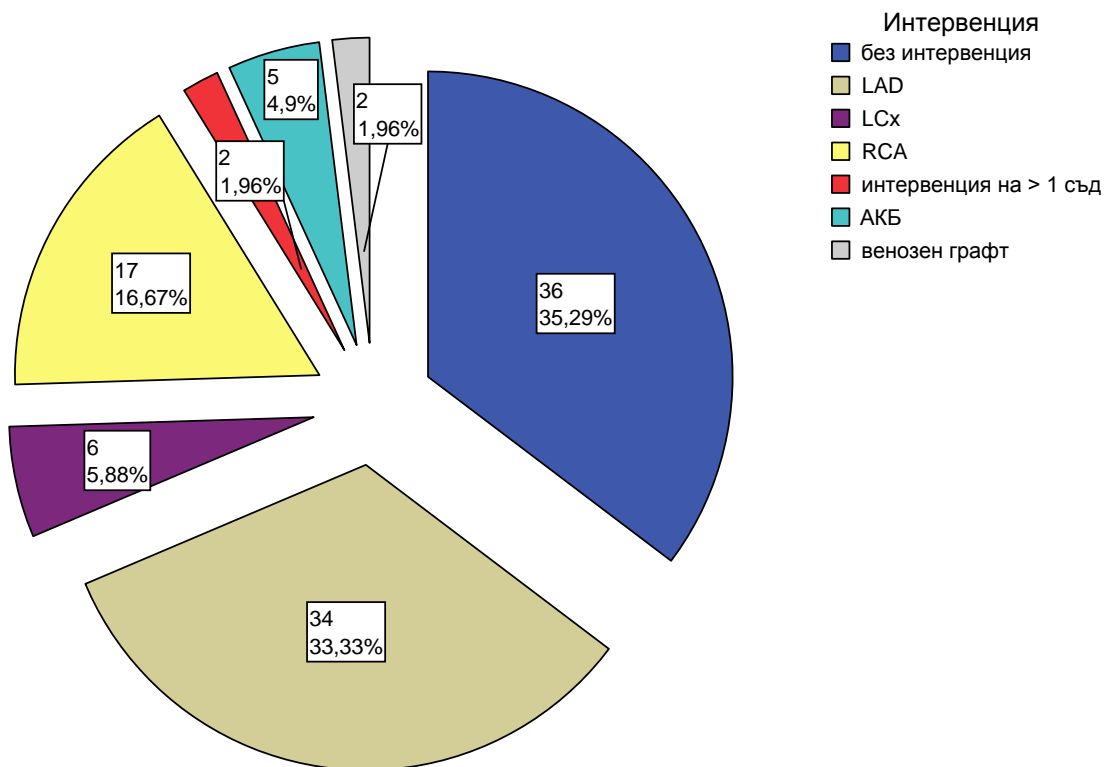
Фигура 13. Таргетен коронарен съд според избора на стратегия

Ранна инвазивна стратегия



$p < 0.001$

Селективна инвазивна стратегия



Фигура 14. Проведена коронарна интервенция според избора на стратегия

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

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

2.2. Проследяване на пациентите

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

2.1.1. Проследяване до 30-ти ден

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

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

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

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

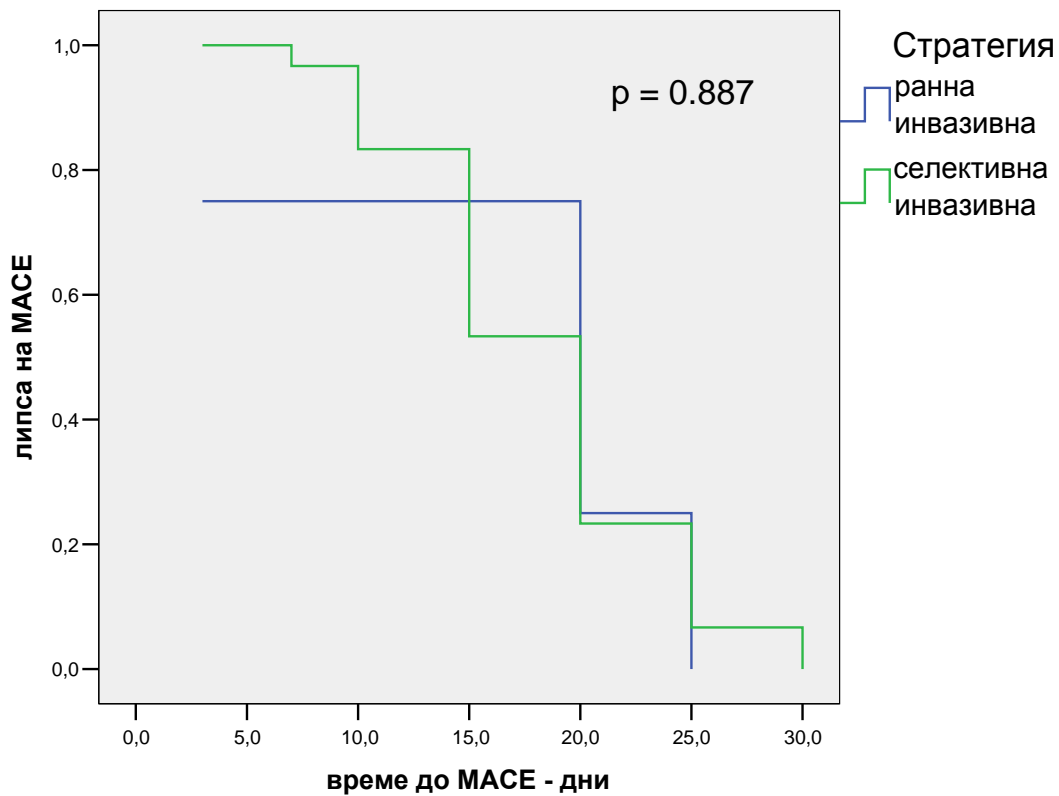
Таблица 9. Честота на MACE до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

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

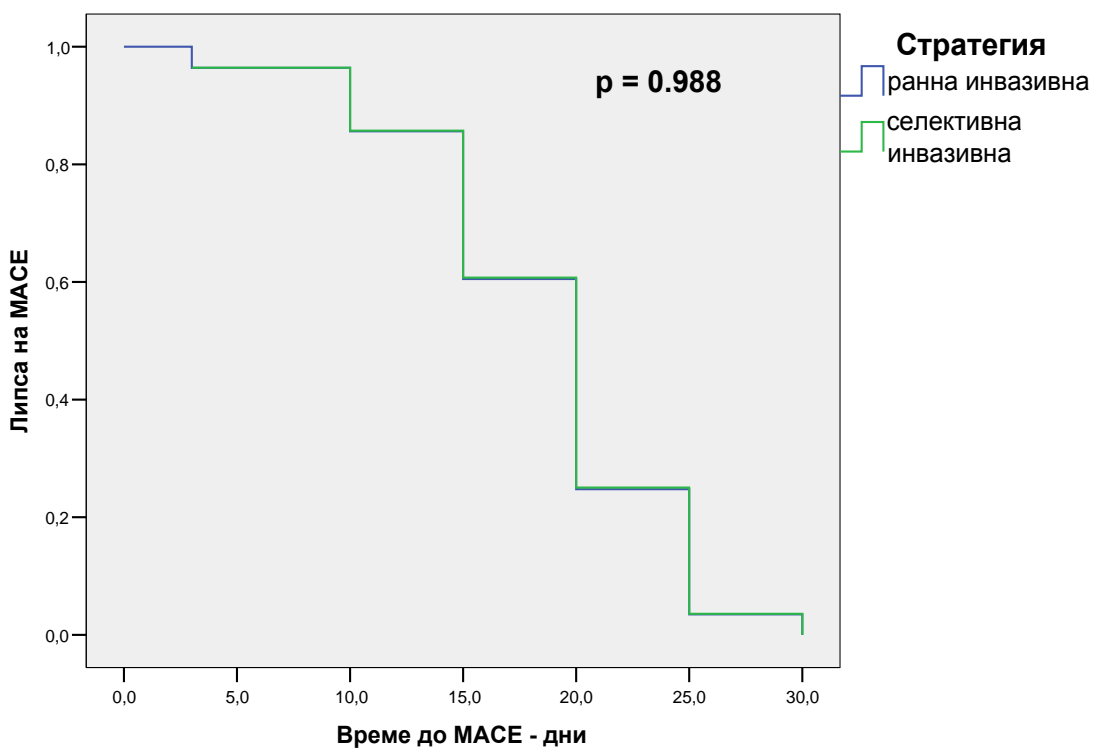
От проведеният анализ става ясно, че докато честотата на MACE е значимо по-висока при пациенти с избор на селективна инвазивна стратегия, то времето до настъпване на подобни неблагоприятни събития не се различава значимо между двете групи пациенти.

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

Кокс-регресионните криви за MACE в рамките на първия месец според избора на стратегия са представени на фигура 16.



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



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

Както Каплан-Майер, така и Кокс-регресионния анализ показва, че двете групи пациенти не се различават значимо по между си по отношение на времето до настъпване на МАСЕ в рамките на първия месец от проследяването.

2.1.2. Дългосрочно проследяване

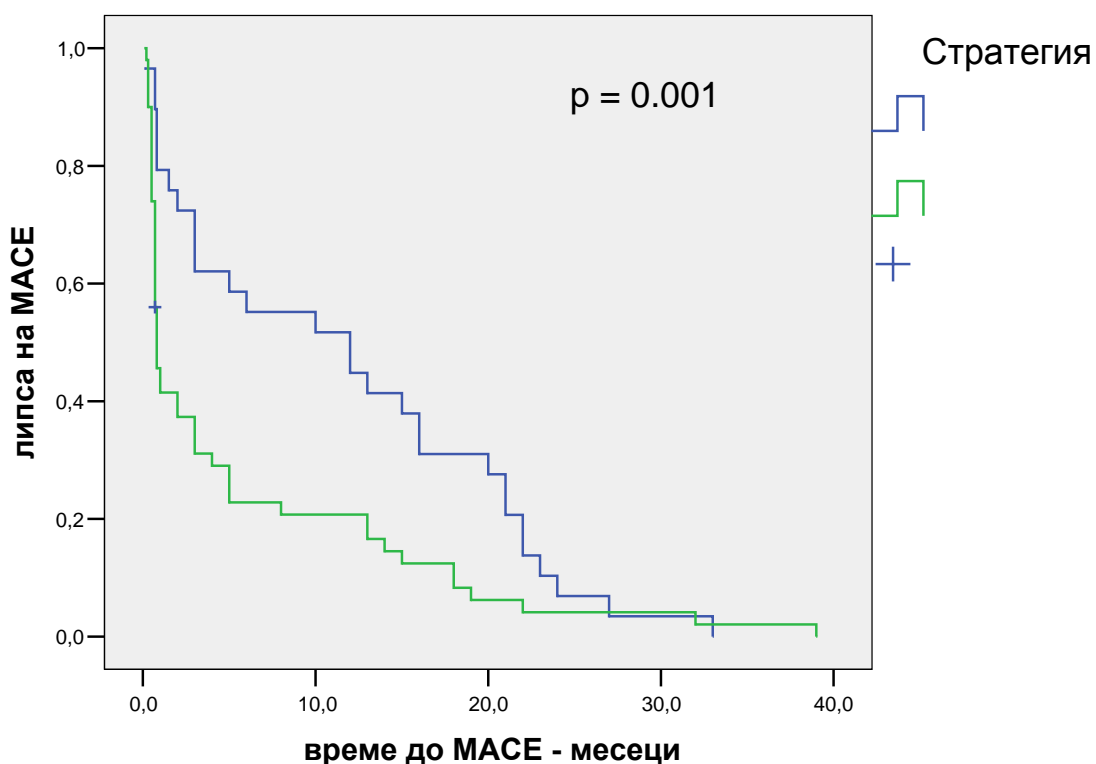
Честотата на неблагоприятните сърдечно-съдови събития до края на периода на проследяване в двете групи пациенти, както по отделно за всеки тип нежелан инцидент, така и в съвкупност за всички МАСЕ, е представена и съответно сравнена в таблица 10.

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

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

За целия период на проследяване, пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, показват значимо по-ниска честота на рецидив на стенокардия, миокарден инфаркт, СКАГ и коронарна интервенция в сравнение с тези, останали на селективна инвазивна стратегия. Процентното съотношение на пациентите, при които е настъпило някое от търсените нежелани събития, не се различава между двете изследвани групи.

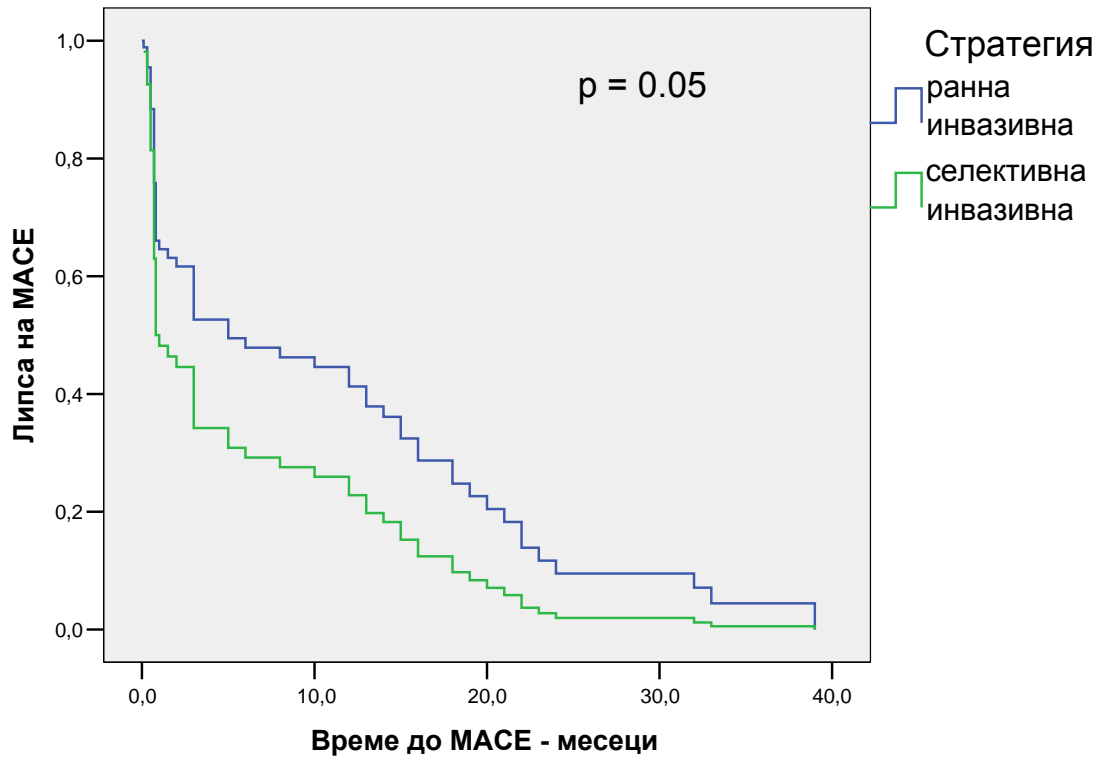
Сравнение на времето до настъпване на някакво нежелано събитие при пациенти, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия, беше проведено с помощта на Каплан-Майер анализът на преживяемостта – фигура 17.



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

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

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



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

3. Подгрупов анализ

3.1. Захарен диабет

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

3.1.1. Пациенти със захарен диабет

3.1.1.1. Изходни характеристики в изследваните групи

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

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

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

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

Клиничните характеристики на пациентите със ЗД според избора на стратегия са сравнени в таблица 12.

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

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

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

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

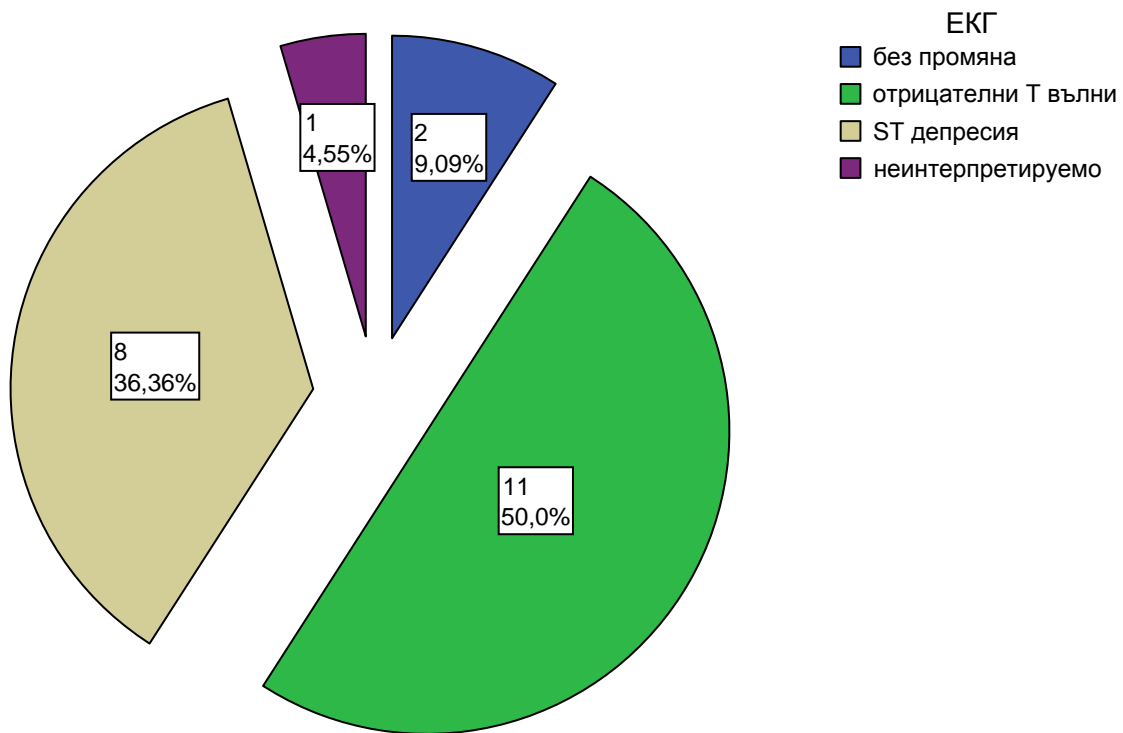
Медикаментозната терапия при пациентите със ЗД по време на болничния престой според избора на стратегия е представена в таблица 13. По своята медикаментозна терапия двете групи пациенти не се различават значимо помежду си.

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

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

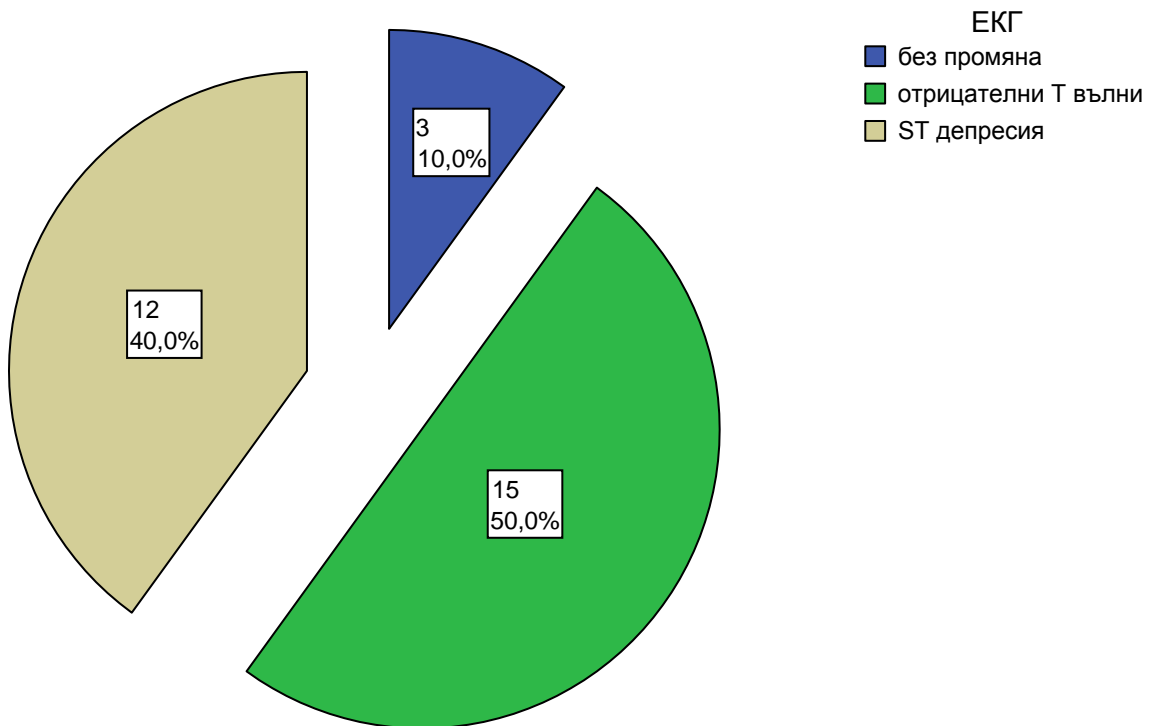
Проведената интервенция при пациентите със ЗД според избора на стратегия е представена на фигура 23. По този показател разликата между двете групи е значителна, което произлиза от следното: наличие на известен дял от пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия, които са стабилизирани и оставени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

Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



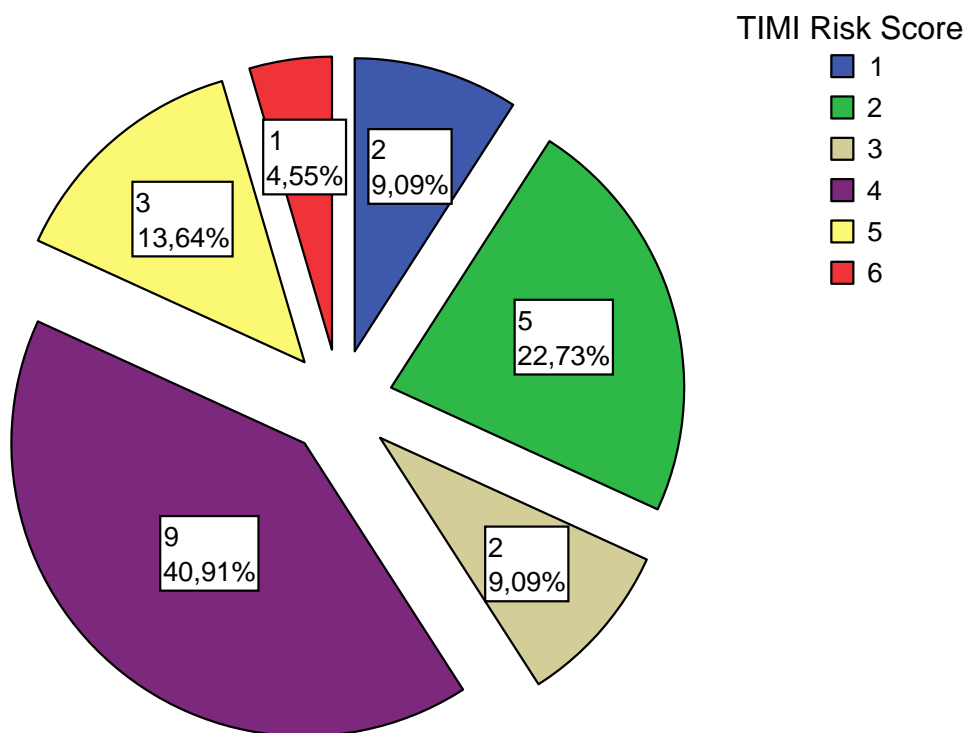
$p = 0.701$

Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



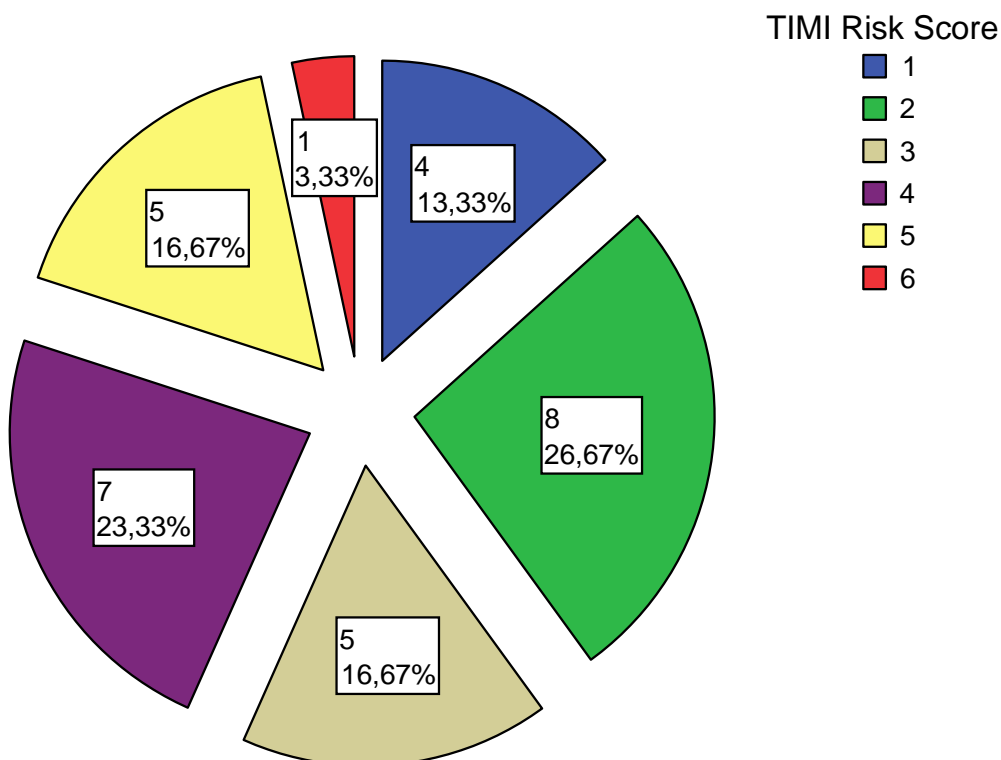
Фигура 19. Електрокардиографска находка при пациентите със ЗД, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



p = 0.818

Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



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

Таблица 13. Фармакологично лечение при пациенти със ЗД

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

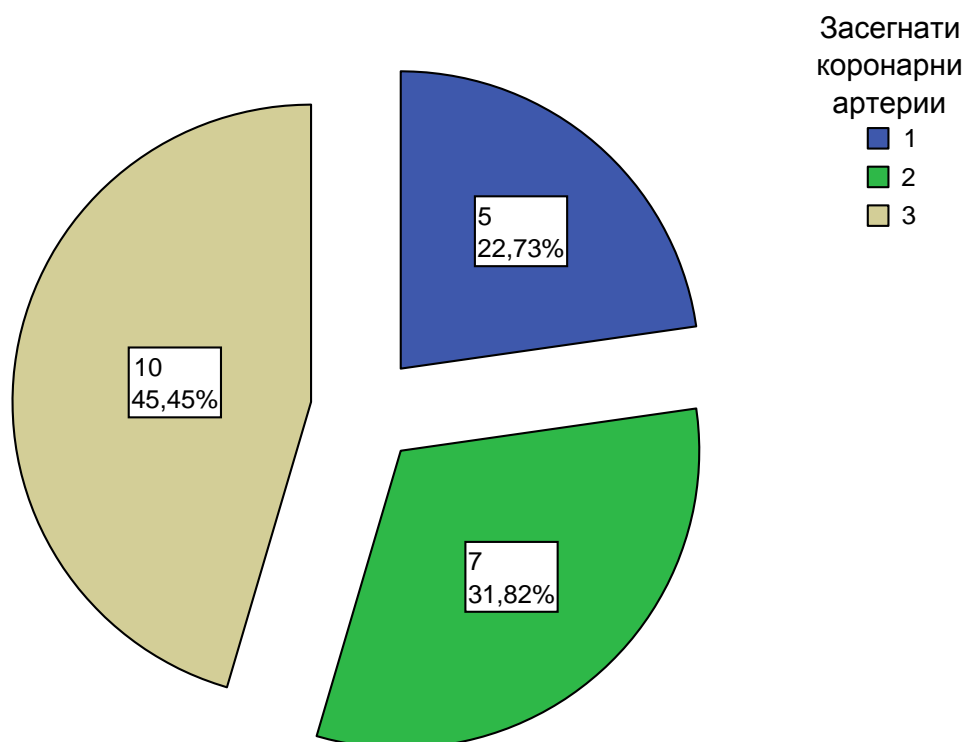
3.1.1.2. Проследяване на пациентите

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

3.1.1.2.1. Проследяване до 30-ти ден

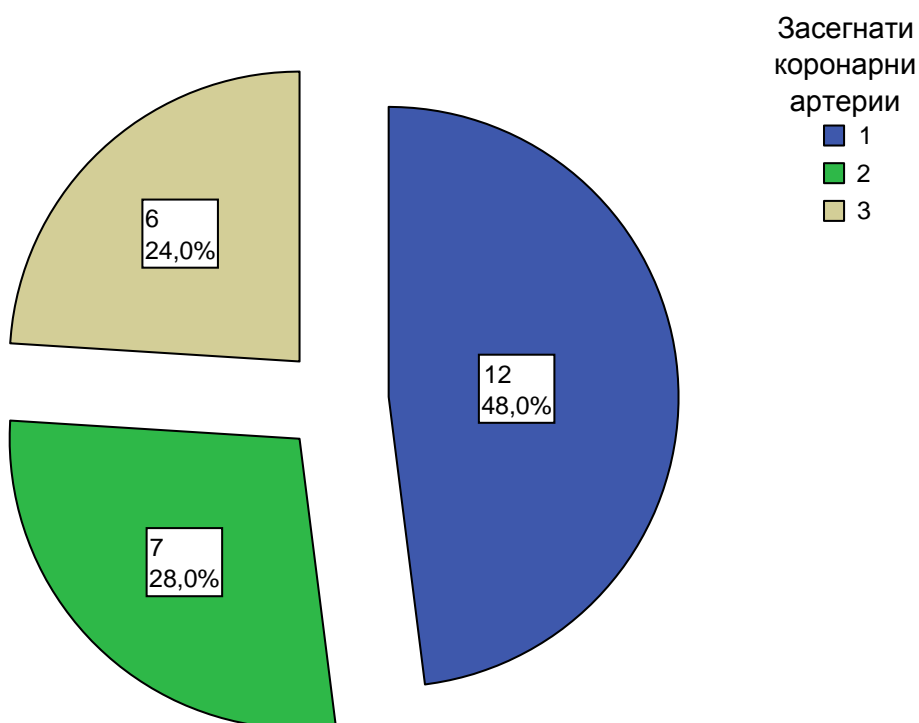
Процентното съотношение на пациентите със ЗД, при които е наблюдавано някое от търсените неблагоприятни сърдечно-съдови събития до края на първия месец след дехоспитализация, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 14.

Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



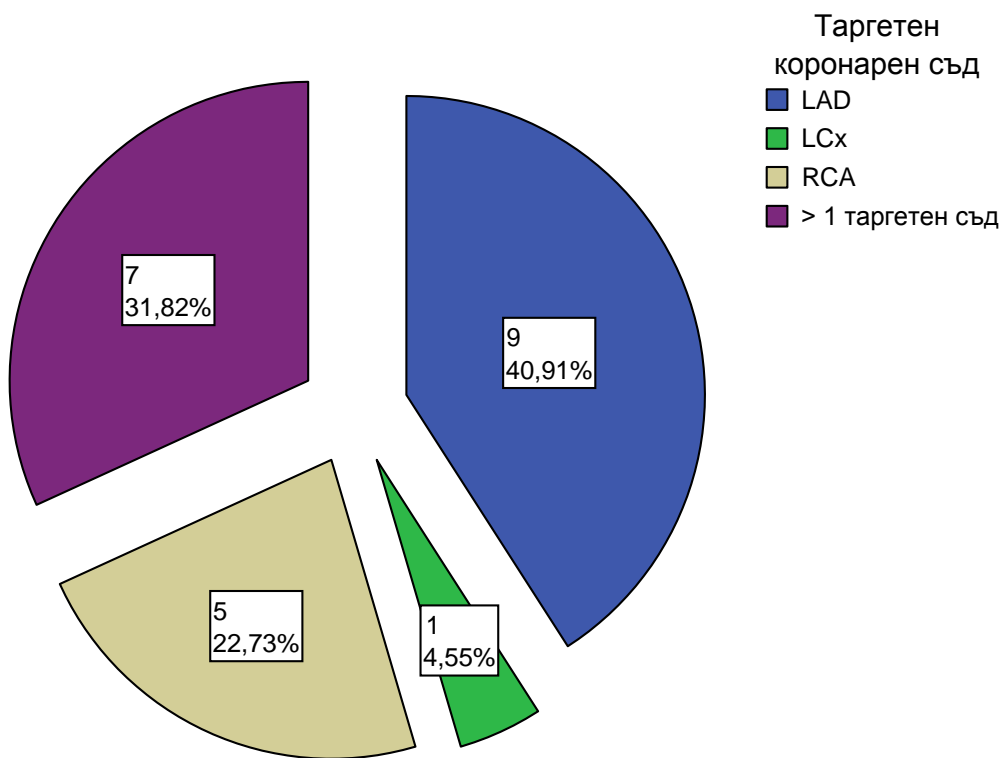
$p = 0.157$

Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



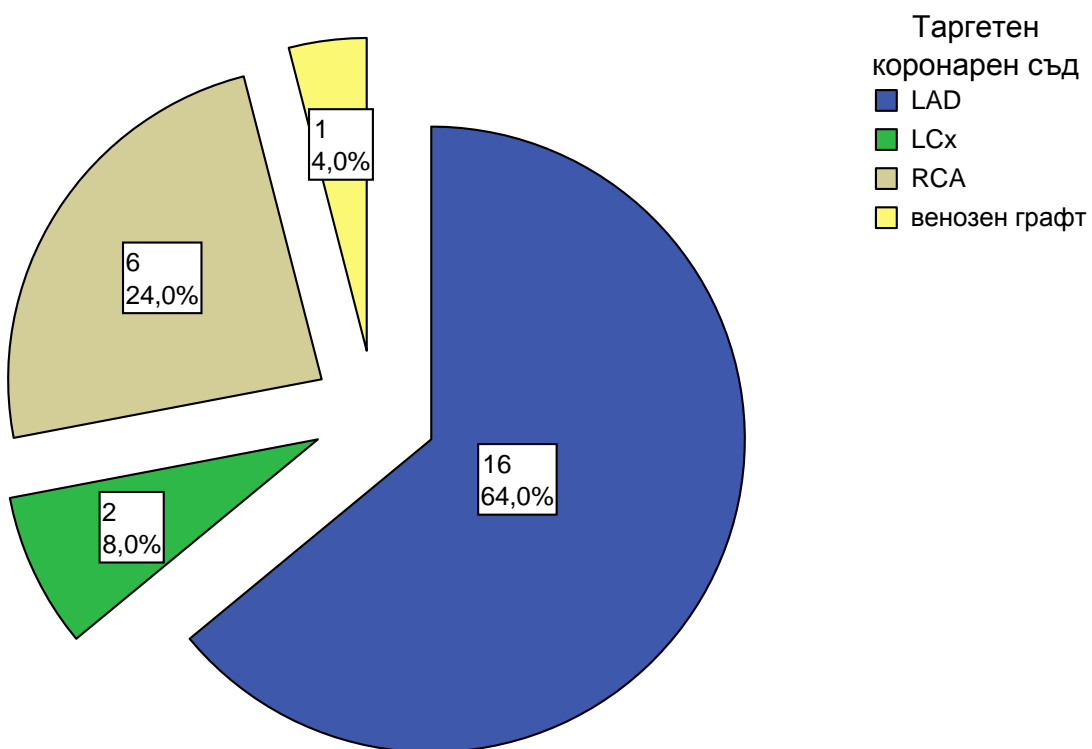
Фигура 21. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти със ЗД според избора на стратегия

Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



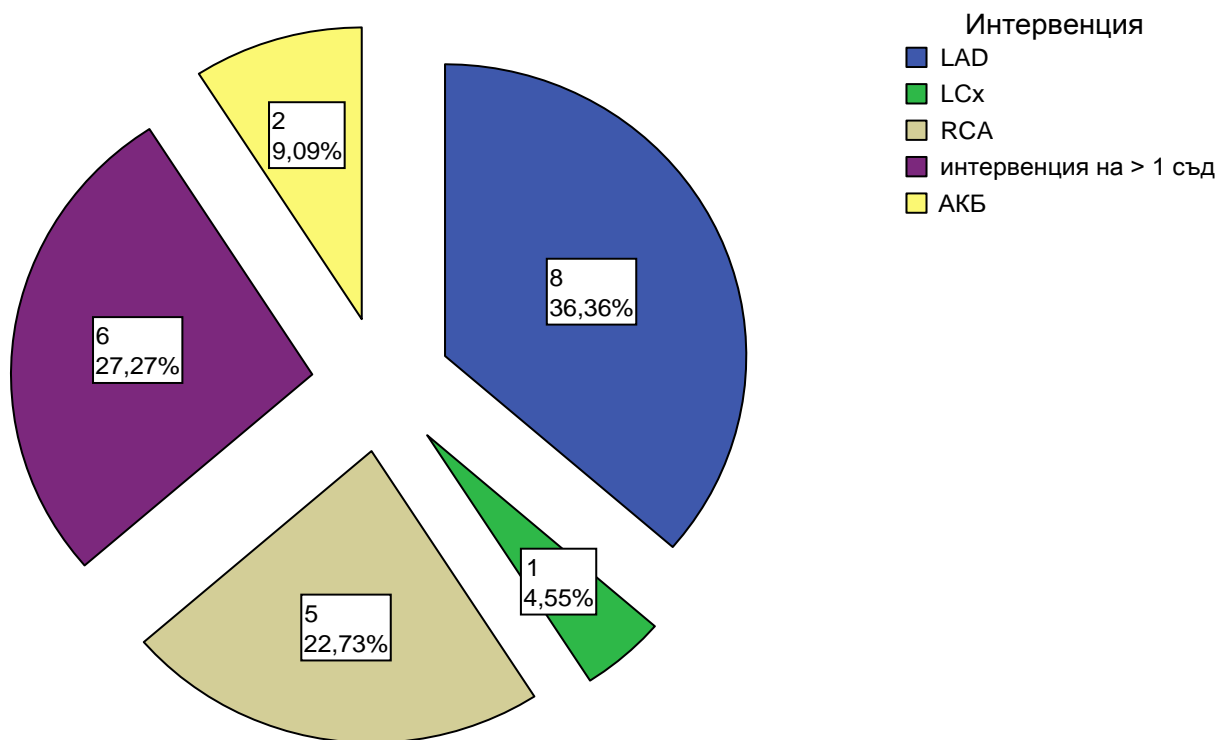
$p = 0.037$

Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



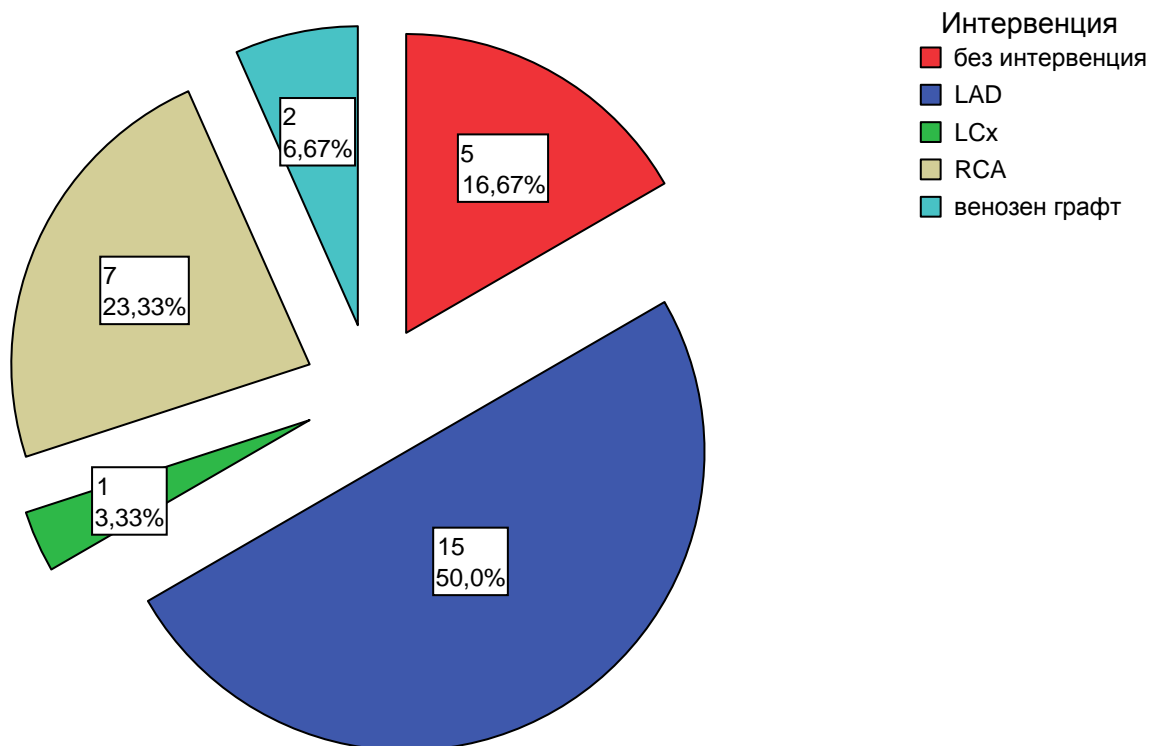
Фигура 22. Таргетен коронарен съд при пациенти със ЗД според избора на стратегия

Захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



$p = 0.011$

Захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



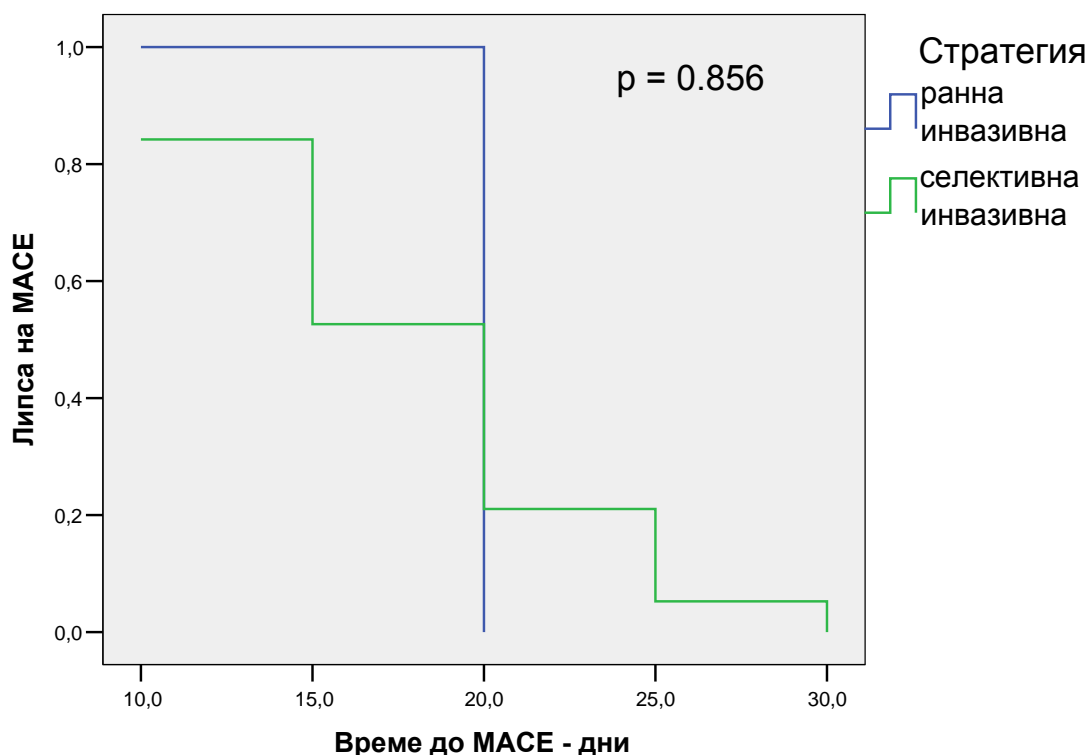
Фигура 23. Проведена коронарна интервенция при пациенти със ЗД според избора на стратегия

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

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

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

Сравнение на времето до настъпване на MACE при пациентите със ЗД в рамките на първия месец от проследяването и според избора на стратегия се проведе с помощта на Каплан-Майер кривите – фигура 24.



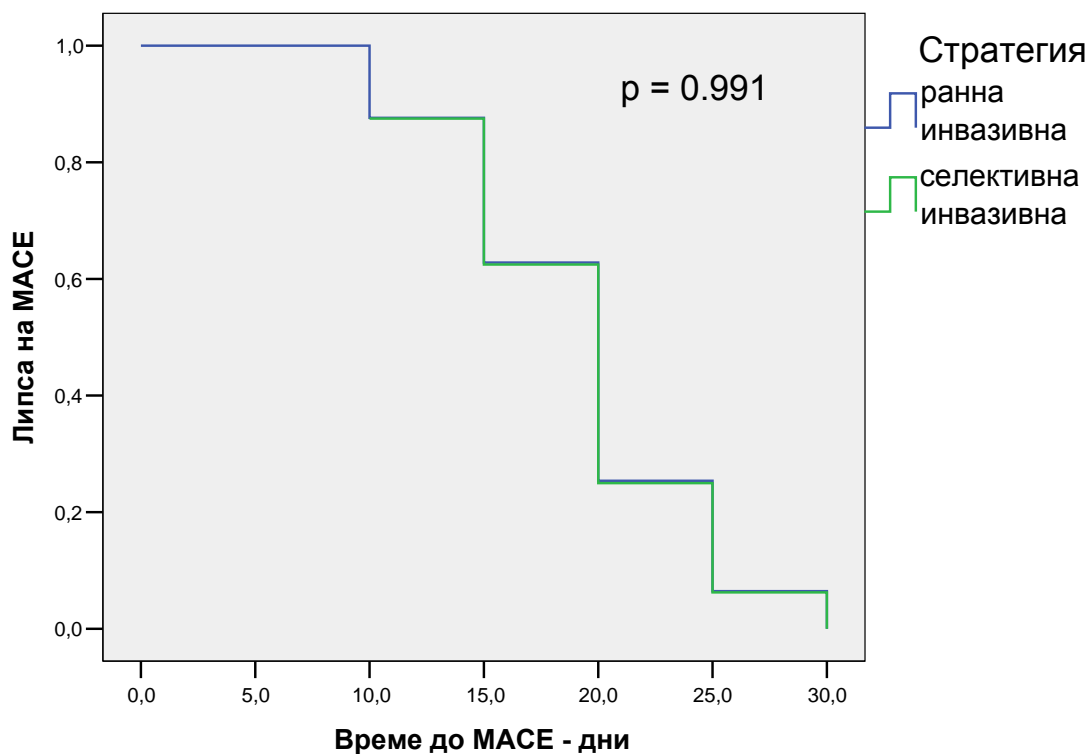
Фигура 24. Каплан-Майер криви за МАСЕ до края на 30-тия ден при пациенти със ЗД според избора на стратегия.

Както се вижда от фигурата, въпреки че честотата на МАСЕ е много по-ниска при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с тези, разпределени на селективна инвазивна стратегия, времето до настъпване на МАСЕ не се различава значимо между групите.

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

3.1.1.2.2. Дългосрочно проследяване

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



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

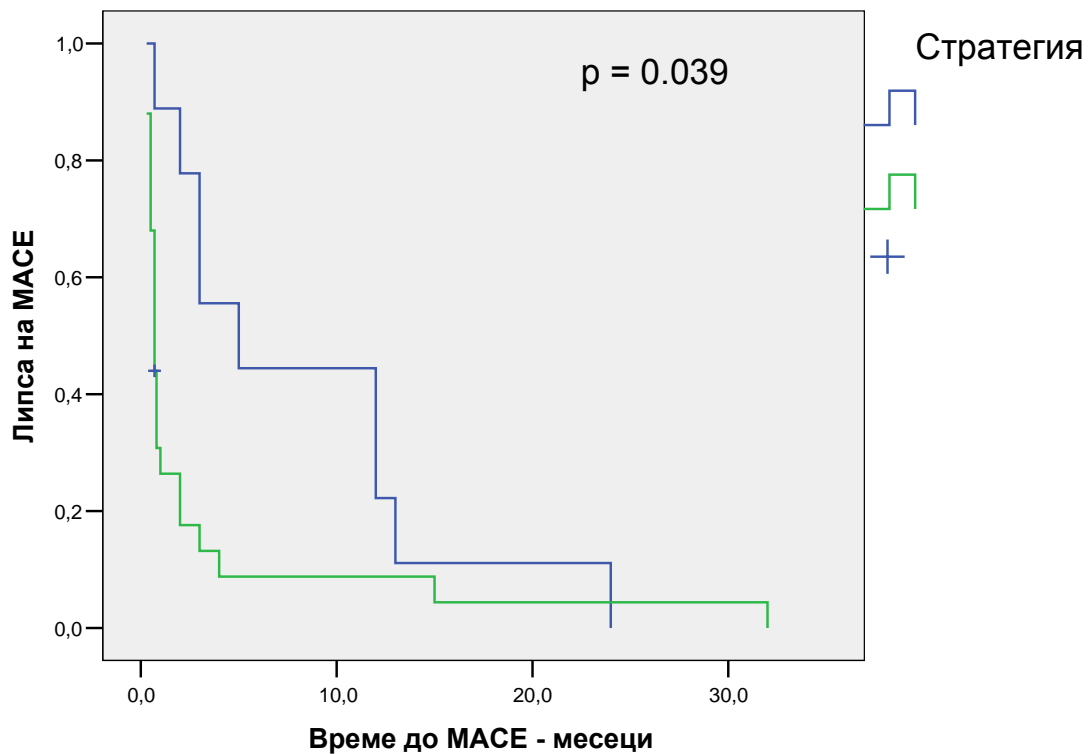
При дългосрочното проследяване, както и при едномесечното, пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия имат значително по-висока честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и интервенция в сравнение с пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия. Това води и до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

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

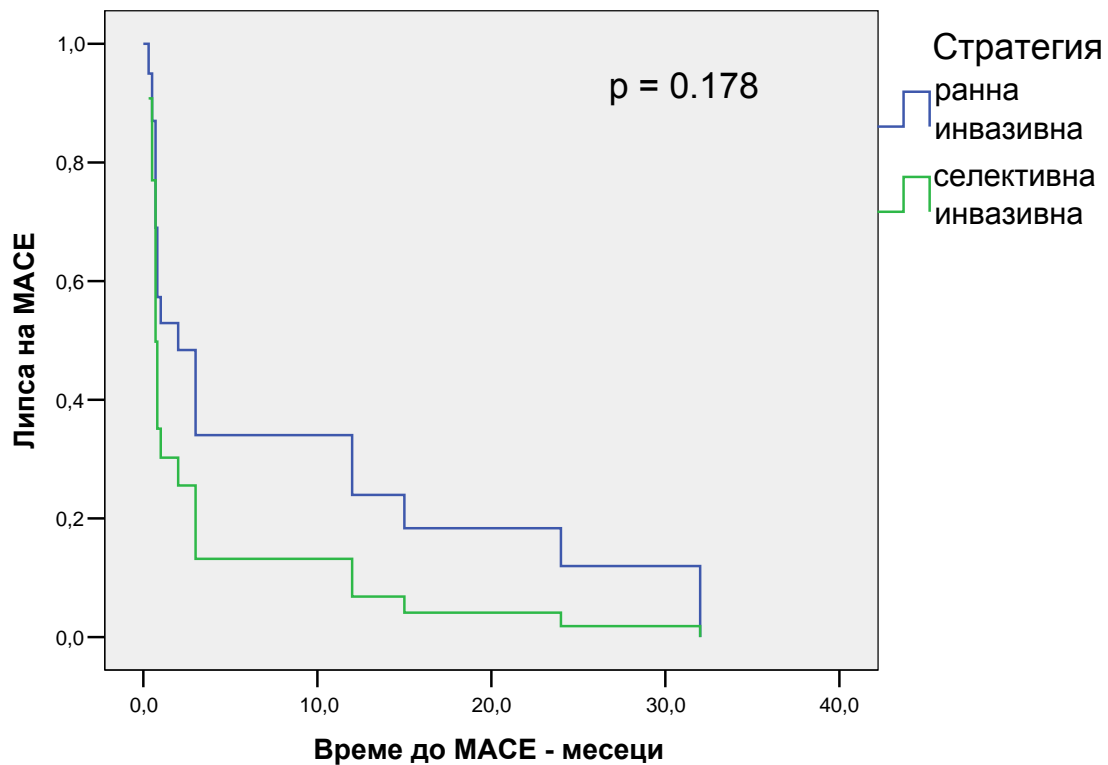
Таблица 15. Честота на MACE при пациентите със ЗД до края на периода на проследяване според избора на стратегия

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

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



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



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

3.1.2. Пациенти без захарен диабет

3.1.2.1. Изходни характеристики в изследваните групи

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

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

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

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

Клиничните характеристики при пациентите без ЗД според избора на стратегия са сравнени в таблица 17.

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

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

От таблицата става ясно, че двете групи пациенти се различават помежду си по следните параметри: предшестващият прием на аспирин е по-чест при пациенти на селективна инвазивна стратегия; стойностите на тропонин I са по-високи в групата с избор на ранна инвазивна стратегия, докато стойностите на СРК – при пациенти, разпределени на селективна инвазивна стратегия; TIMI Risk Score е по-висок в групата на ранна инвазивна стратегия.

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

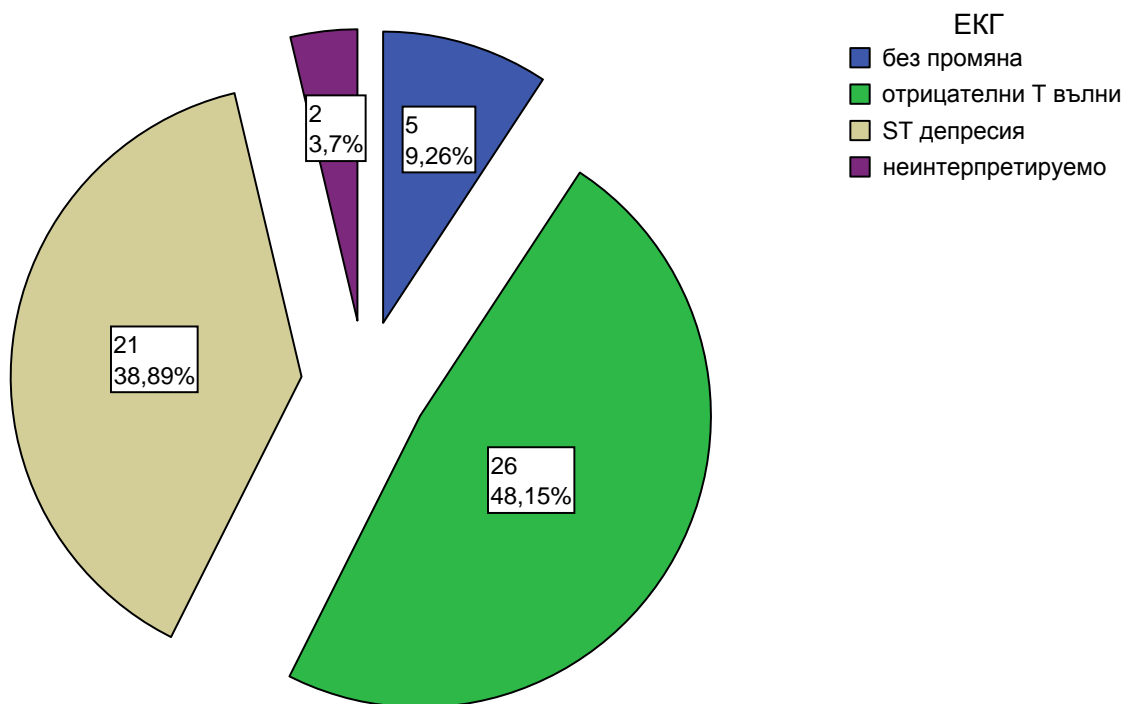
Разпределението на TIMI Risk Score в двете групи пациенти е представено на фигура 29. Както таблично представените данни от Mann-Whitney U теста за независими променливи (табл. 17), така Chi-Square статистика, представена на фигурата, показват, че разпределението на пациентите според TIMI Risk Score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

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

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

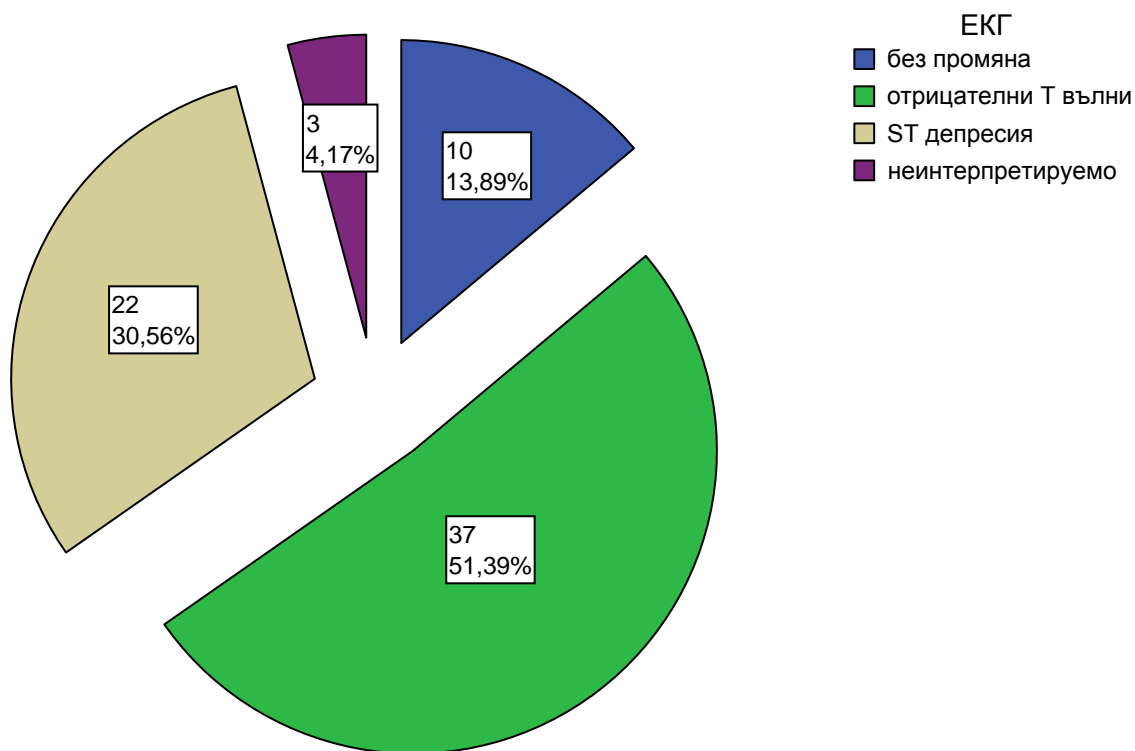
Разпределението на пациентите според таргетния коронарен съд в двете групи е показано и съответно сравнено на фигура 31. Както се вижда от фигурата пациентите не се различават помежду си по разпределение на таргетния коронарен съд.

Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



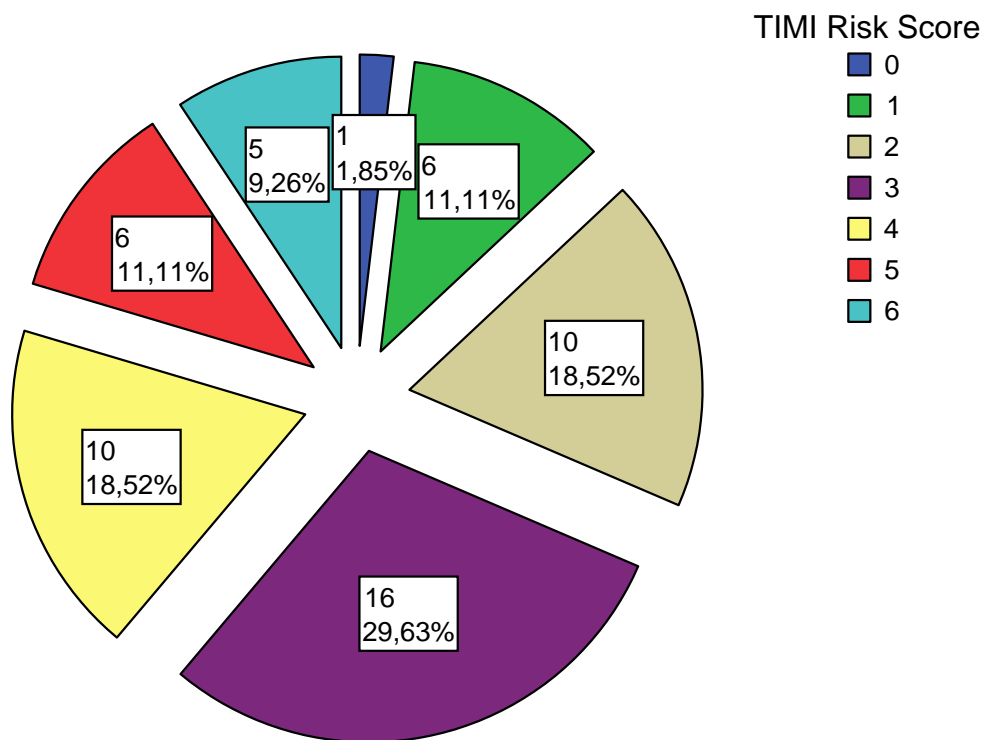
$p = 0.737$

Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



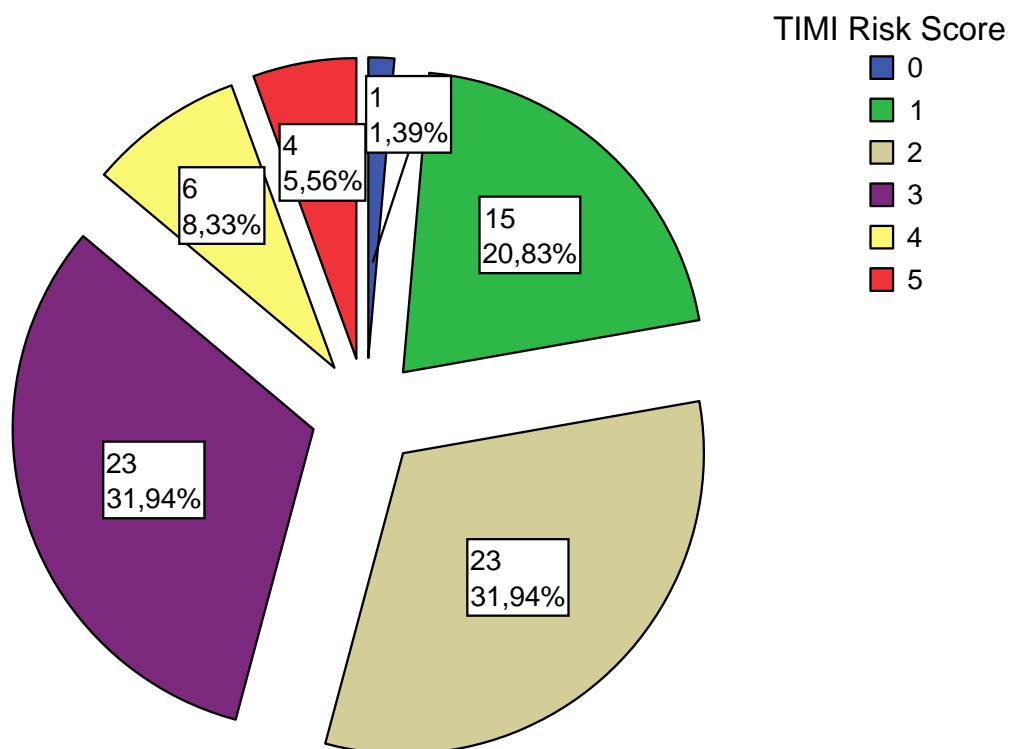
Фигура 28. Електрокардиографска находка при пациентите без ЗД, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



$p = 0.026$

Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



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

Таблица 18. Фармакологично лечение при пациенти без ЗД

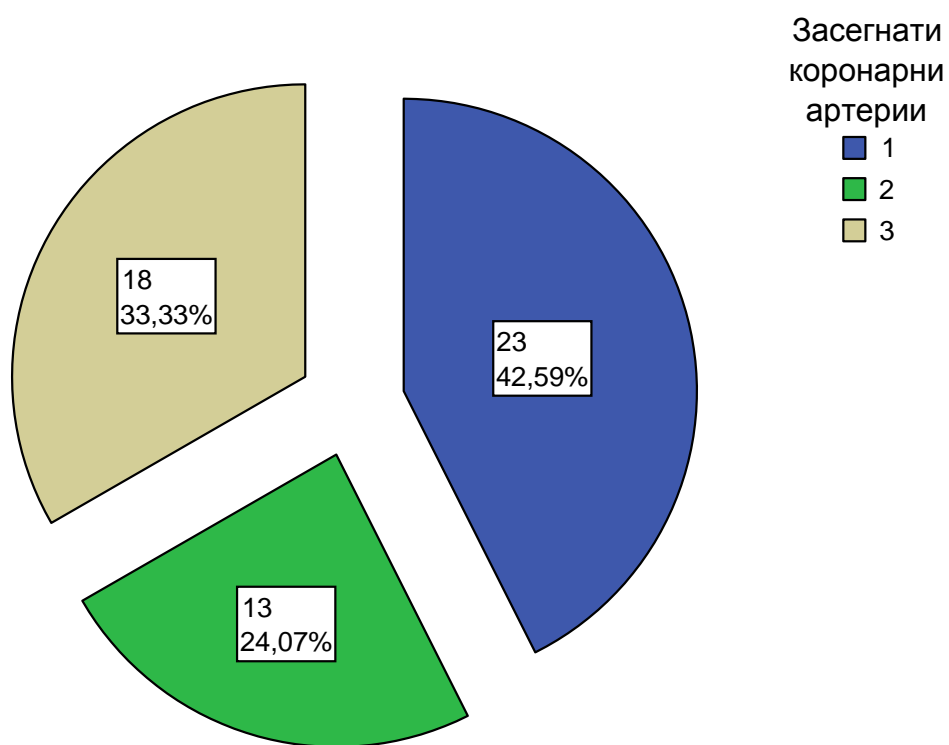
МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 54	Селективна инвазивна стратегия n = 72	Статистическа значимост (p)
Бета-блокер – брой (%)	51 (94.4%)	58 (80.6%)	0.033
АСЕ инхибитор – брой (%)	47 (87%)	52 (72.2%)	0.051
Ангиотензин-рецепторен блоккер – брой (%)	2 (3.7%)	10 (13.9%)	0.068
Калциев антагонист –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

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

3.1.2.2. Проследяване на пациентите

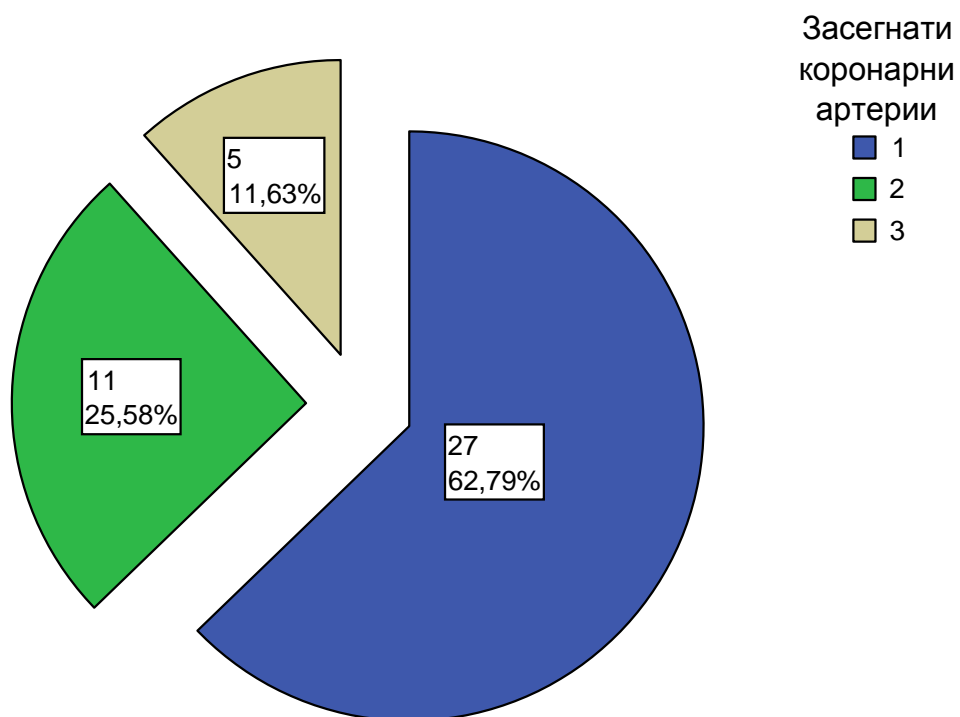
При пациентите без ЗД, както и при диабетиците, проследяването е по-дълго на фона на ранна инвазивна стратегия (26, 20.8-37 месеца) в сравнение с пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия (10, 5-29.8 месеца) – $p < 0.001$.

Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



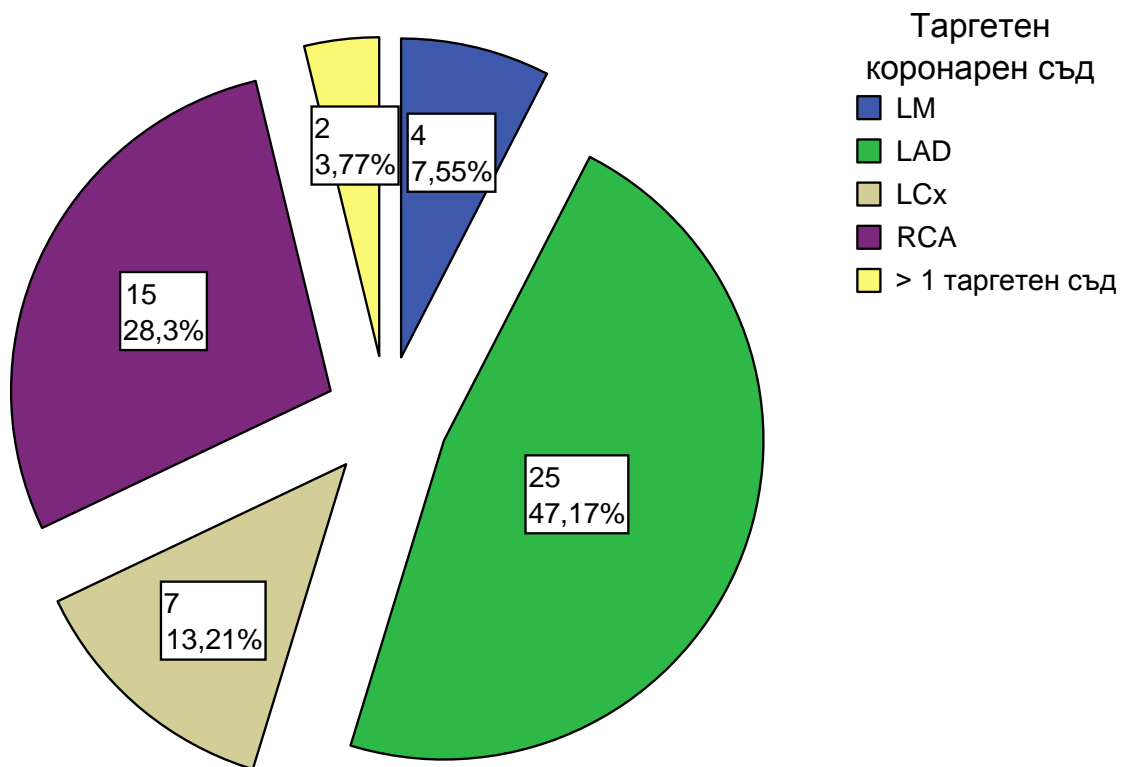
$p = 0.036$

Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



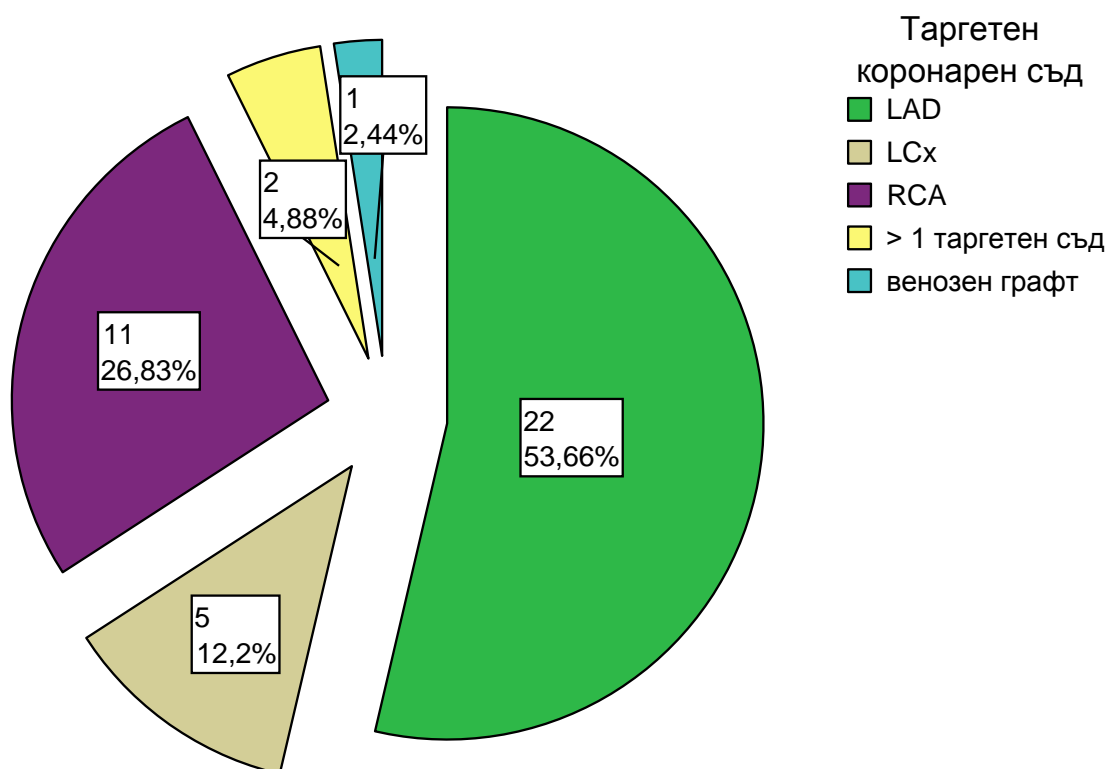
Фигура 30. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти без ЗД според избора на стратегия

Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



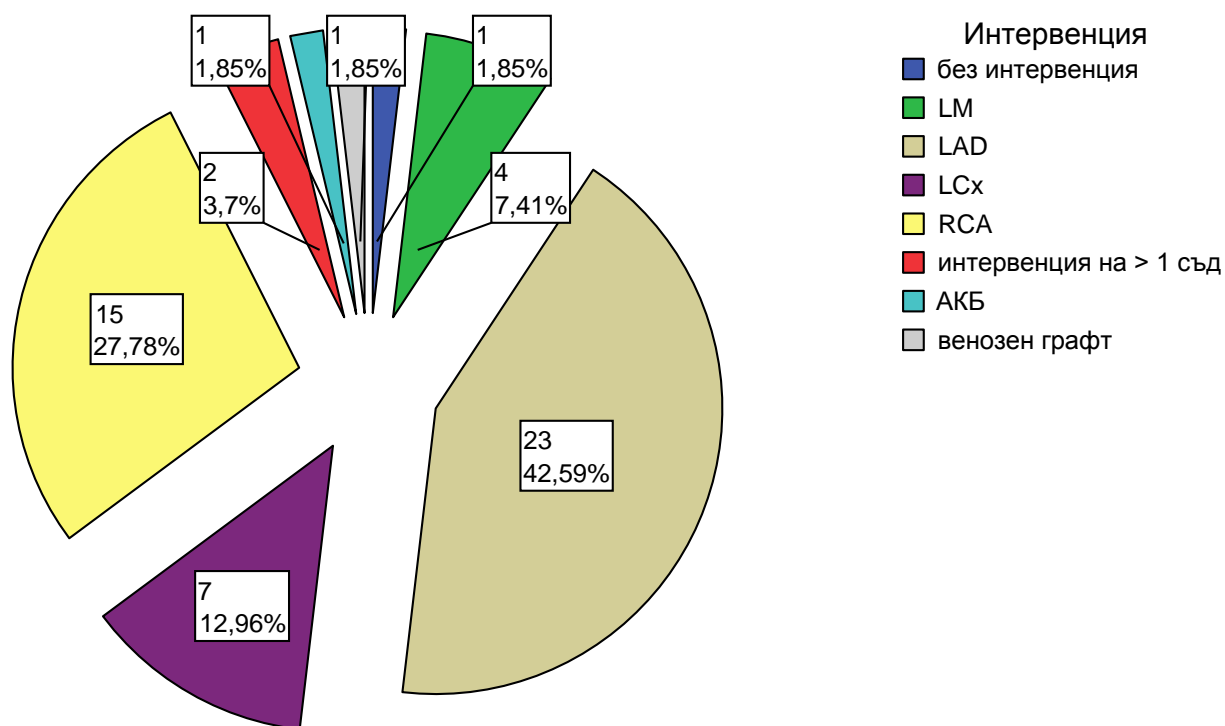
$p = 0.456$

Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



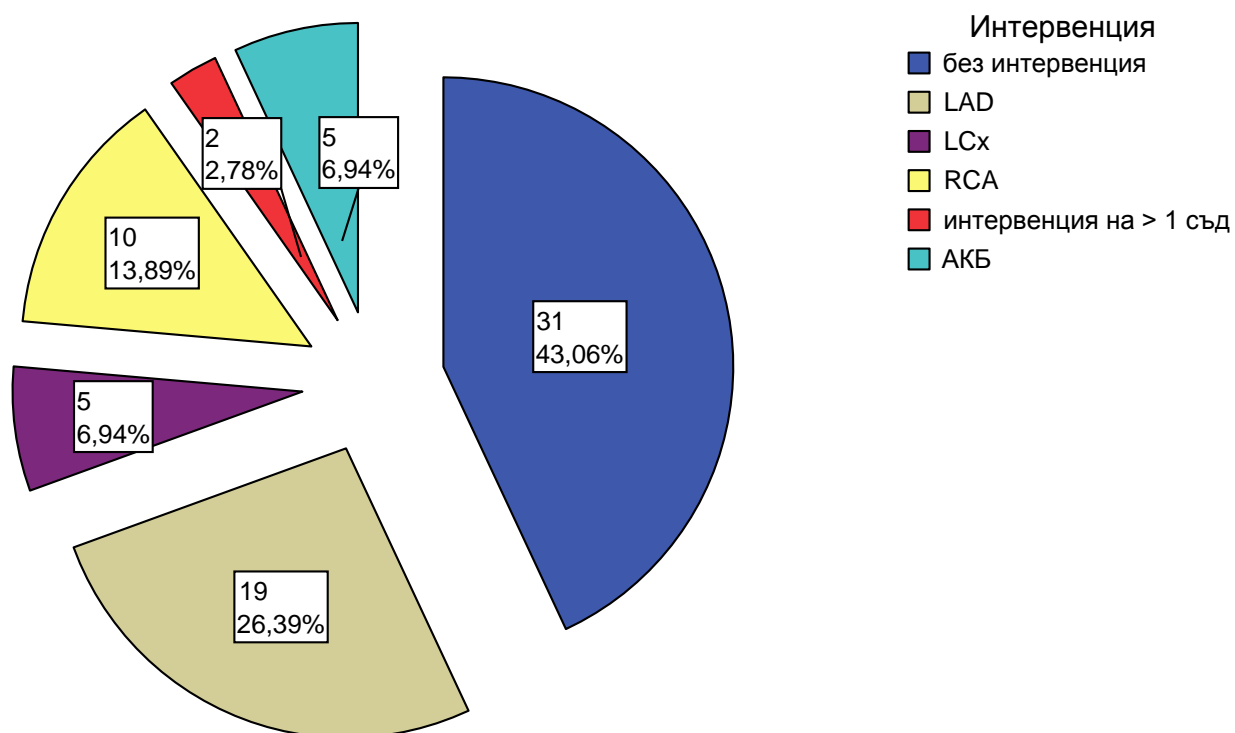
Фигура 31. Таргетен коронарен съд при пациенти без ЗД според избора на стратегия

Без захарен диабет - ранна инвазивна стратегия



$p < 0.001$

Без захарен диабет - селективна инвазивна стратегия



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

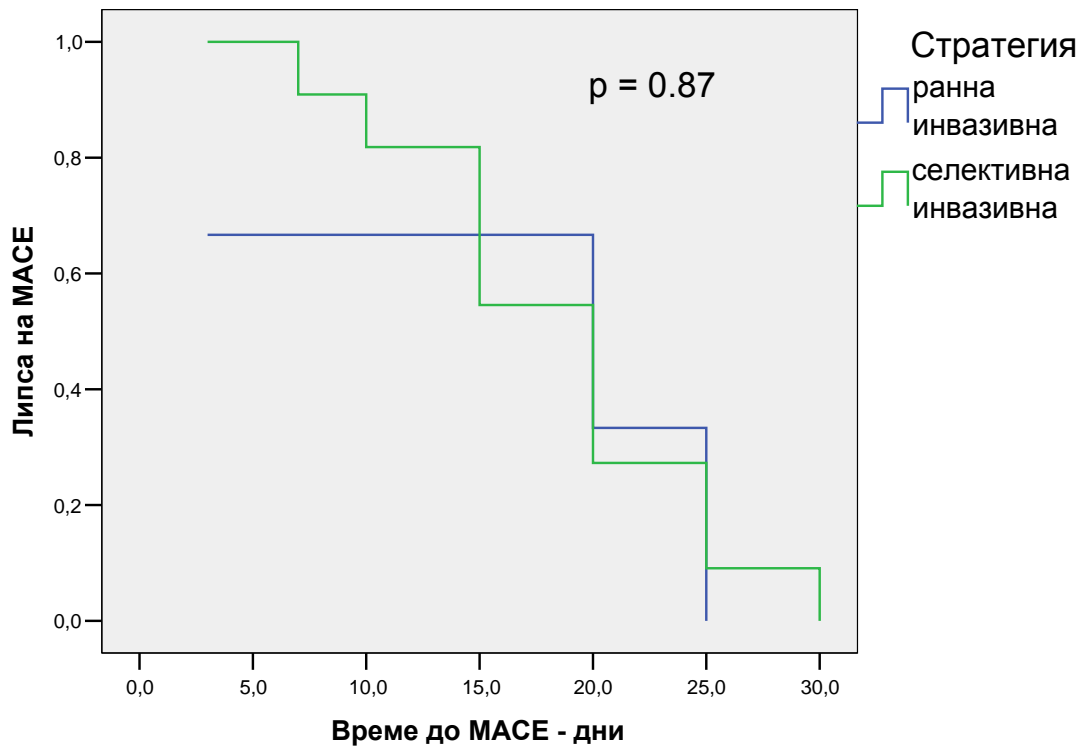
3.1.2.2.1. Проследяване до 30-ти ден

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

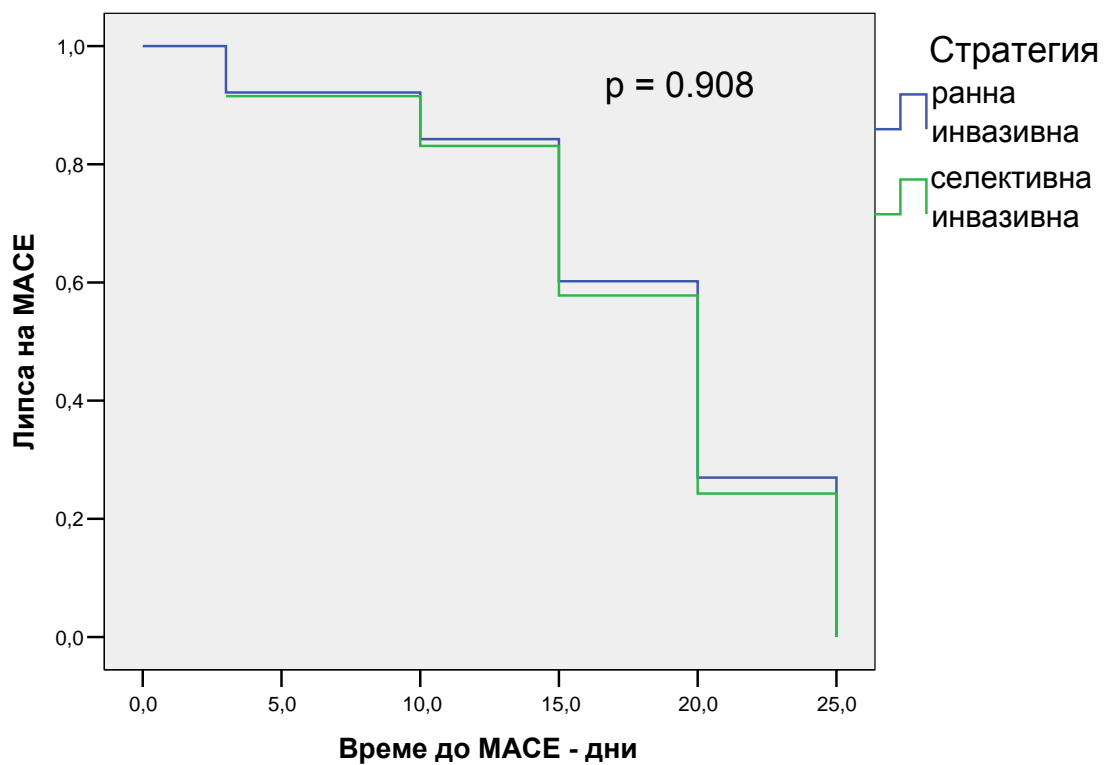
Таблица 19. Честота на МАСЕ при пациентите без ЗД до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

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

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



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



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

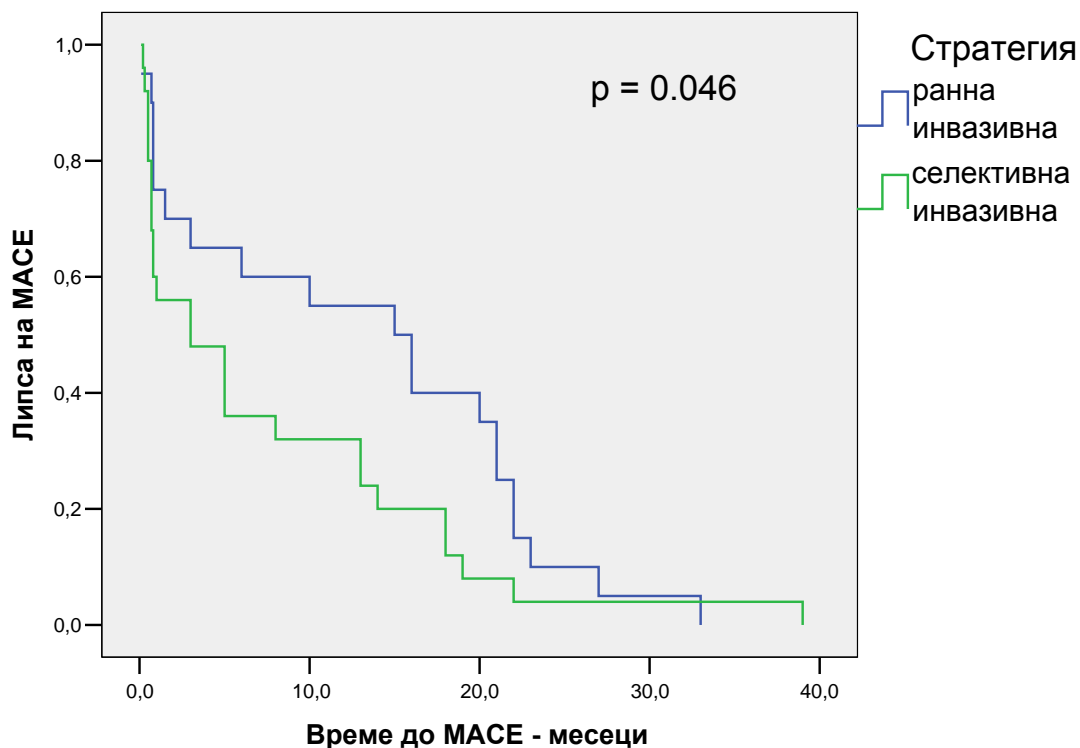
3.1.2.2.2. Дългосрочно проследяване

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

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

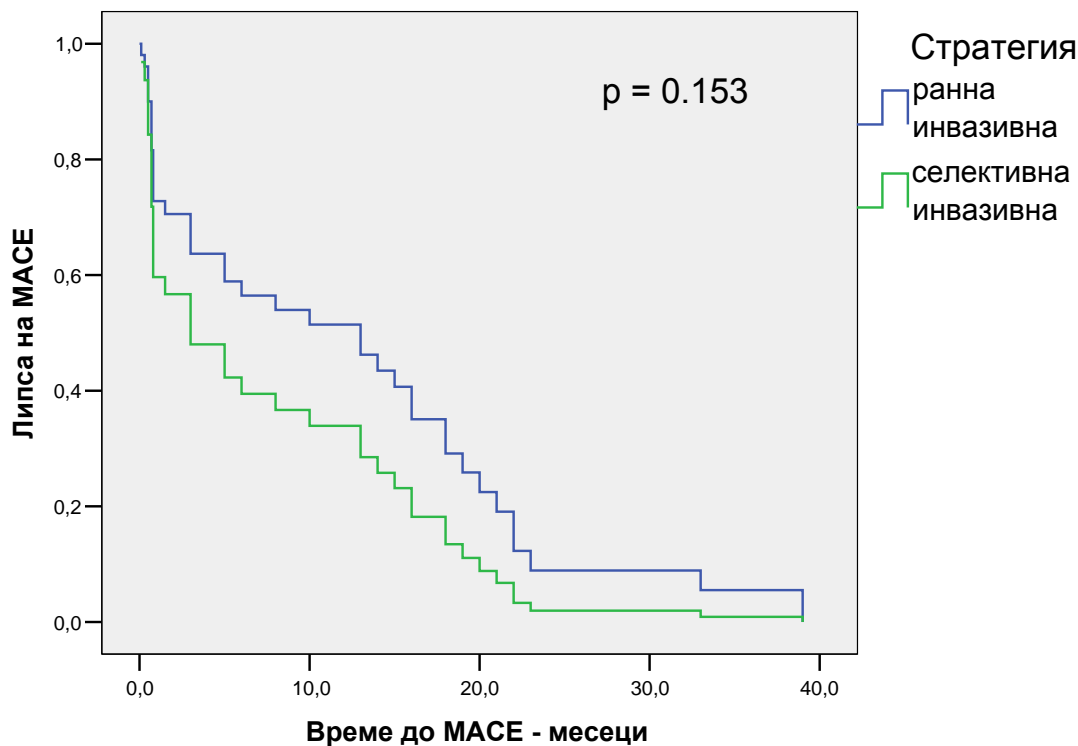
MACE	Ранна инвазивна стратегия n = 54	Селективна инвазивна стратегия n = 72	Статистическа значимост (p)
	Честота брой (%)	Честота брой (%)	
Рецидив на стенокардия	12 (22.2%)	22 (30.6%)	0.319
Миокарден инфаркт	1 (1.9%)	6 (8.3%)	0.237
Повторна хоспитализация	17 (31.5%)	19 (26.4%)	0.555
СКАГ	11 (20.4%)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

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



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

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



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

3.2. Бъбречна недостатъчност

От цялата изследваната група 32 пациенти (19.7%) имат бъбречна недостатъчност (БН), дефинирана при гломерулна филтрация, изчислена по MDRD формулата $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Ефектът от избора на стратегия е разгледан в следващата част на изложението според наличието или липсата на БН.

3.2.1. Пациенти с бъбречна недостатъчност

3.2.1.1. Изходни характеристики в изследваните групи

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания при пациентите с БН, разделени според избора на стратегия, са представени в таблица 21. Според данните от таблицата пациентите от двете групи не се различават значимо помежду си по посочените параметри, с изключение на показателя проведена PCI, при който броят на пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, с наличие на предшестваща коронарна интервенция е значително повече в сравнение с групата с избор на селективна инвазивна стратегия.

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

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

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

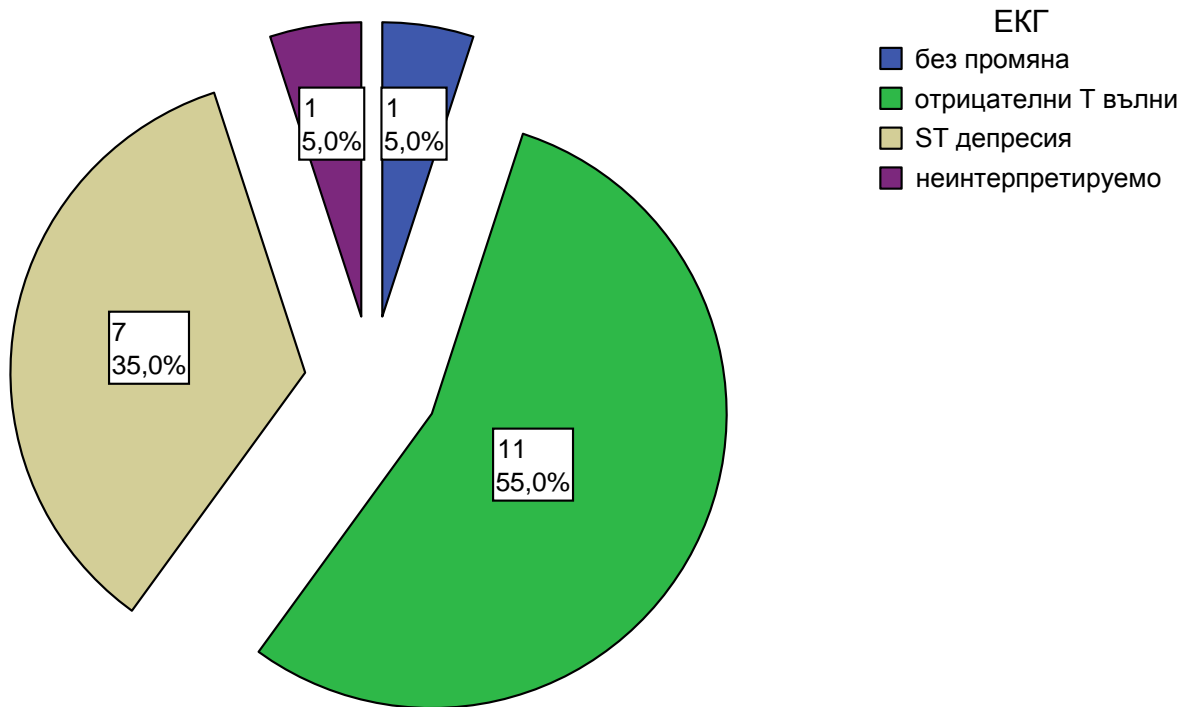
Таблица 22. Клинични характеристики при пациентите с БН според избора на стратегия

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

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

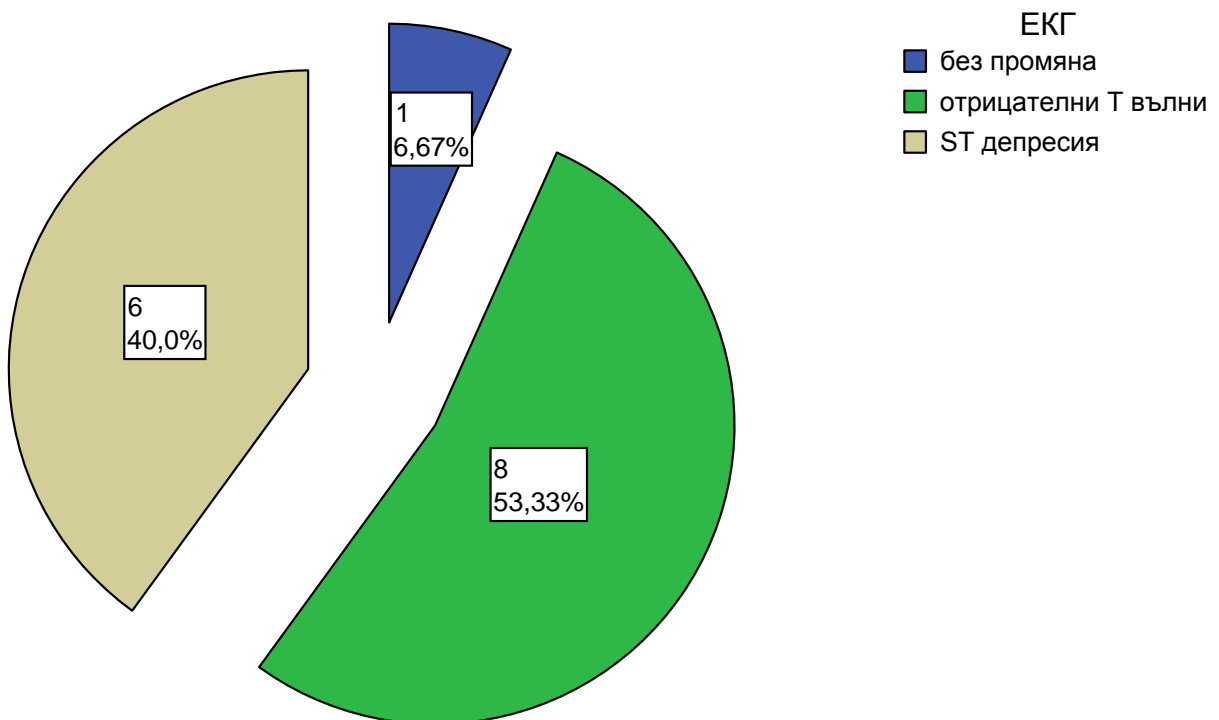
Разпределението според TIMI Risk Score в двете групи пациенти е представено на фигура 38. По този показател също не се установява разлика в зависимост от избора на стратегия.

Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



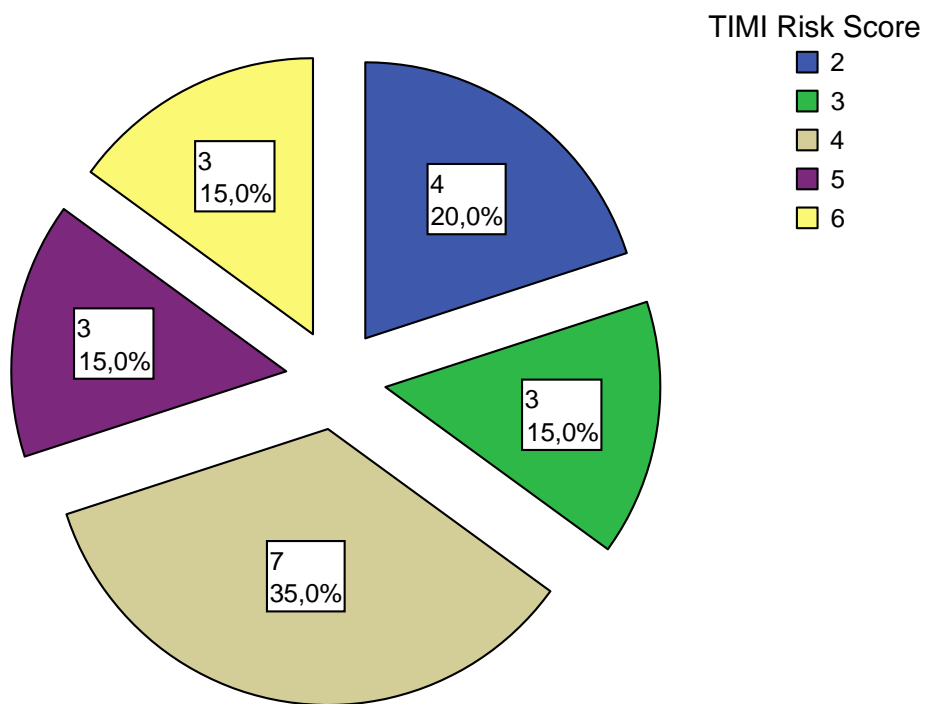
$p = 0.837$

Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



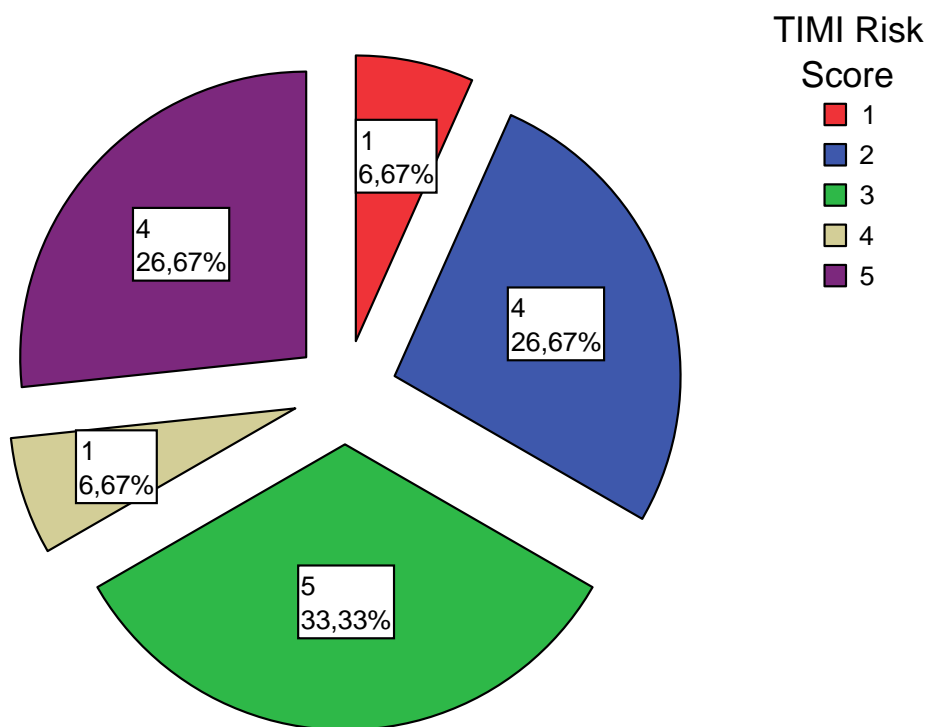
Фигура 37. Електрокардиографска находка при пациентите с БН, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



p = 0.126

Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



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

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

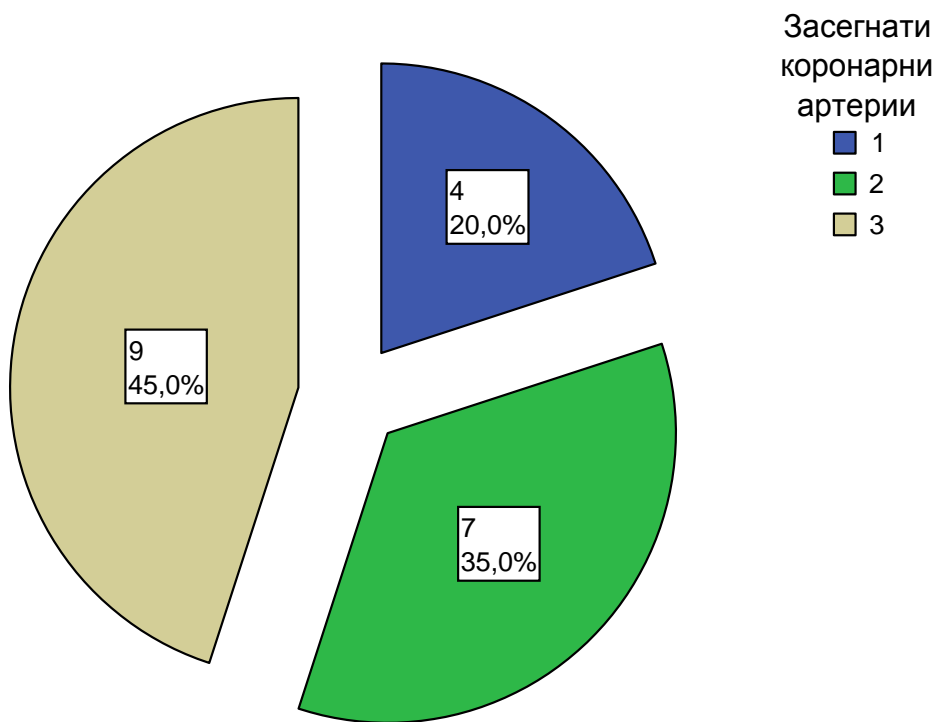
Таблица 23. Фармакологично лечение при пациенти с БН

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

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

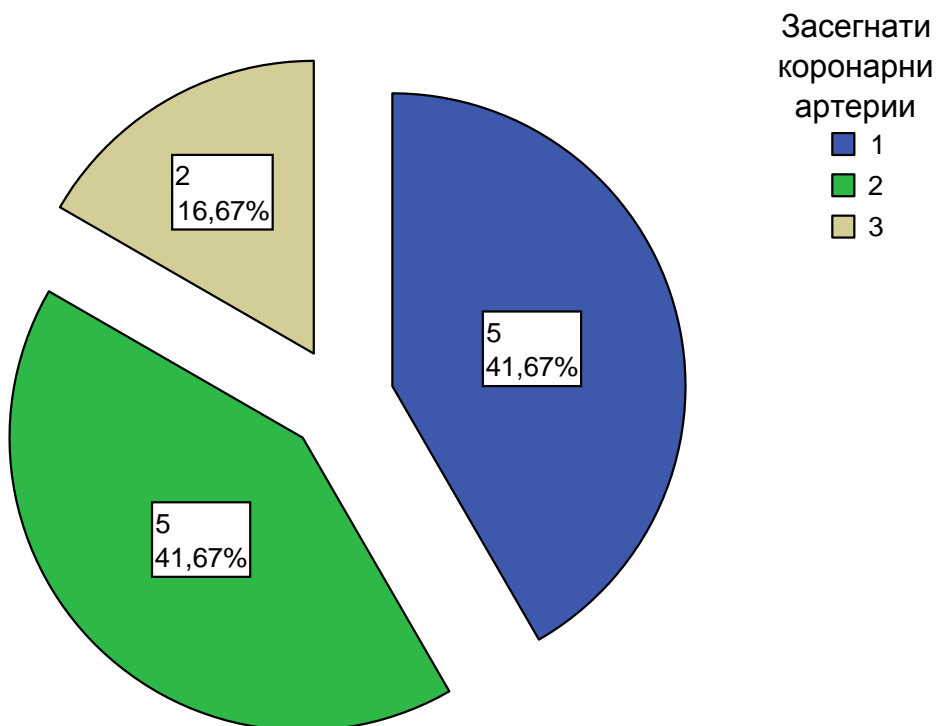
Разпределението на пациентите според таргетния коронарен съд в двете групи е показано и съответно сравнено на фигура 40. По този показател отново не се наблюдава разлика при пациентите с наличие на БН, независимо от разпределението на ранна или селективна инвазивна стратегия.

Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



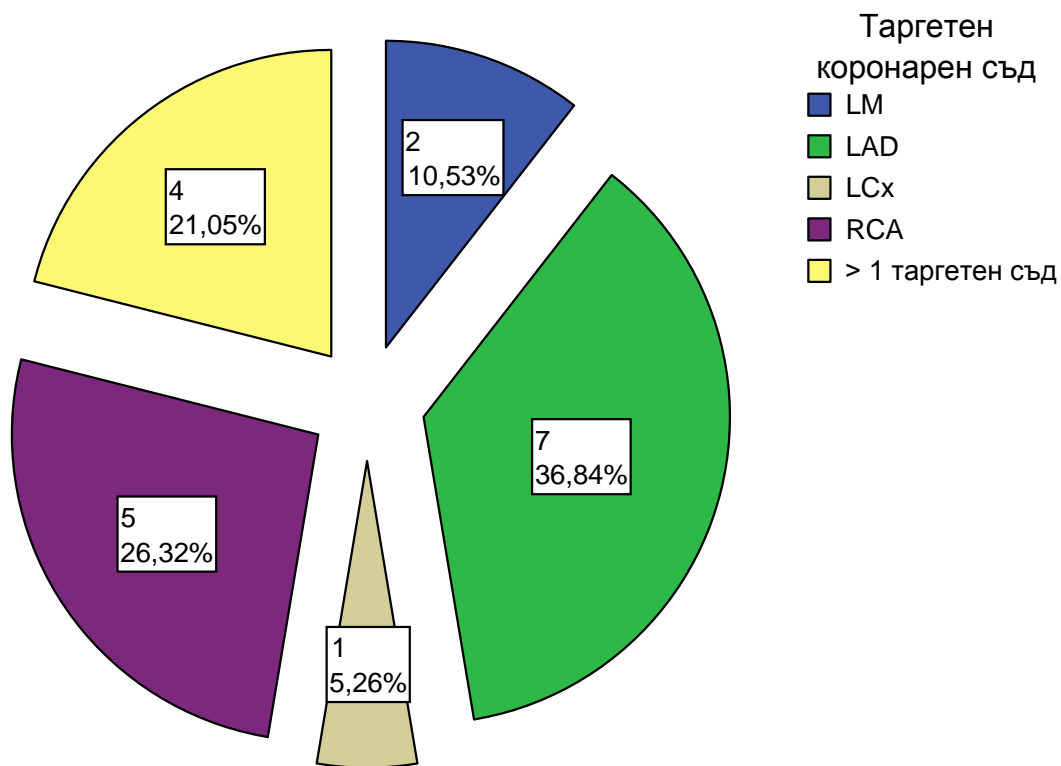
$p = 0.213$

Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



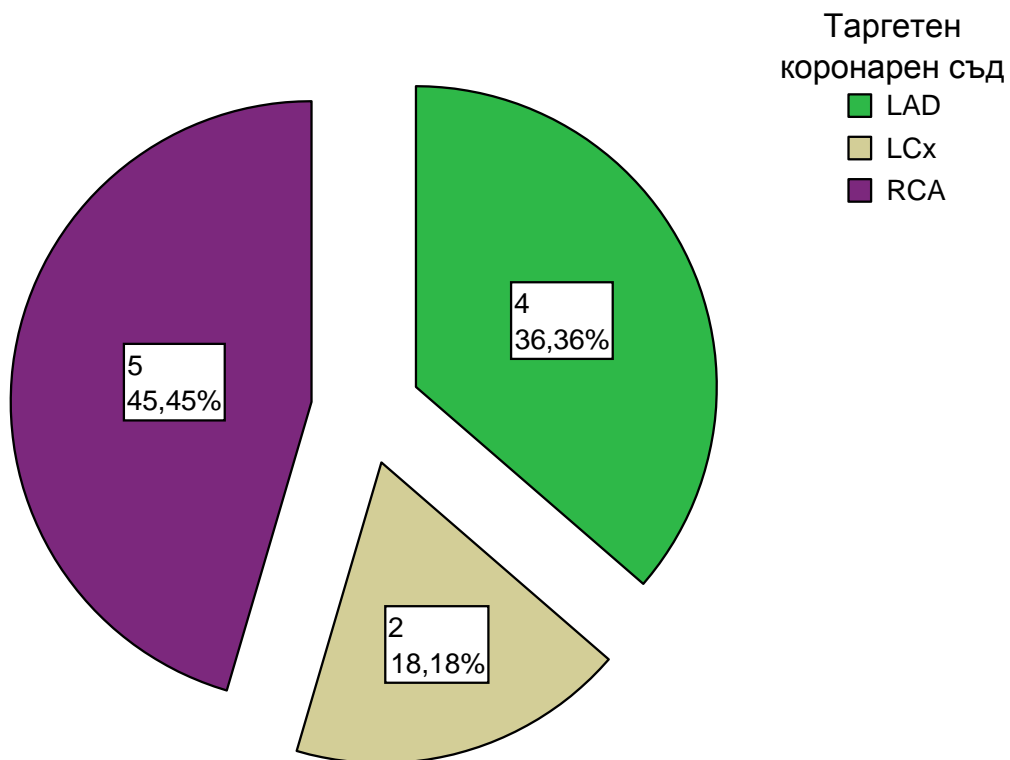
Фигура 39. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти с БН според избора на стратегия

Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



p = 0.248

Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



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

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

3.2.1.2. Проследяване на пациентите

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

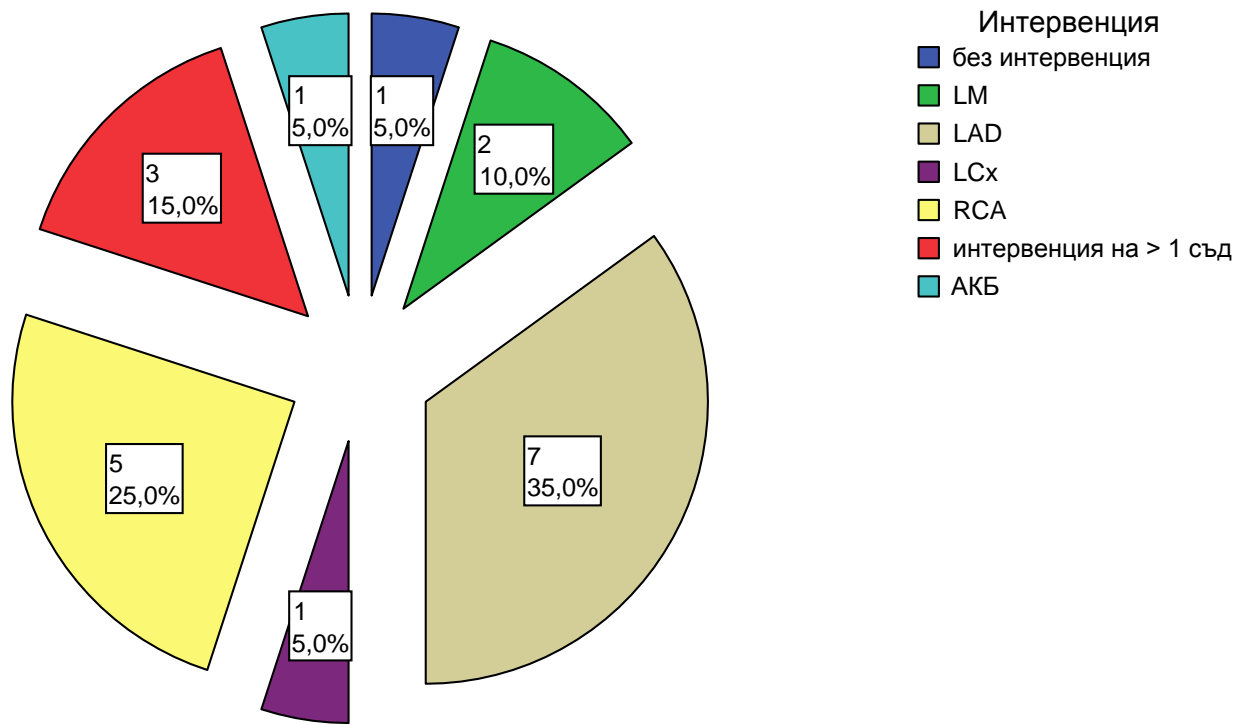
3.2.1.2.1. Проследяване до 30-ти ден

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

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

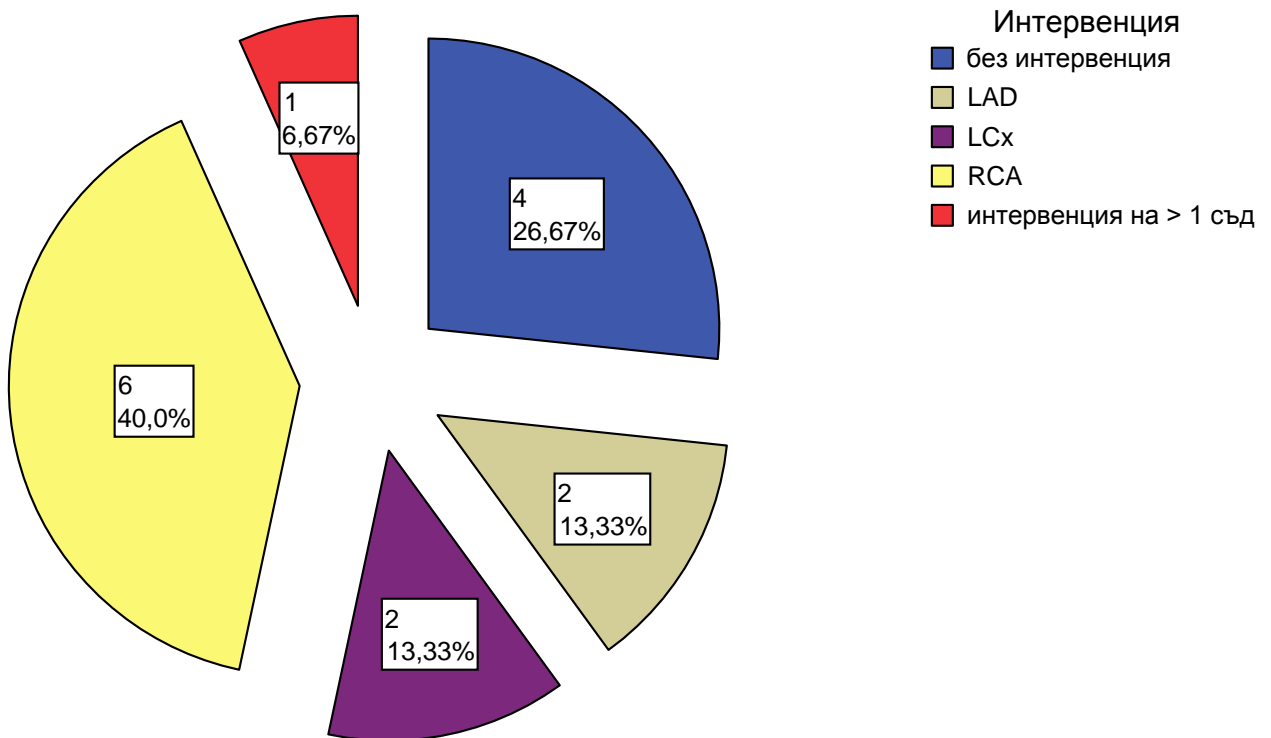
Времето до настъпване на МАСЕ в хода на ранното проследяване при пациенти с БН не може да бъде определено (и съответно сравнено според избора на стратегия) с помощта на Каплан-Майер криви и Кокс-регресионен анализ, поради липса на такива събития в групата с избор на ранна инвазивна стратегия.

Бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



p = 0.206

Бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



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

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

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

3.2.1.2.2. Дългосрочно проследяване

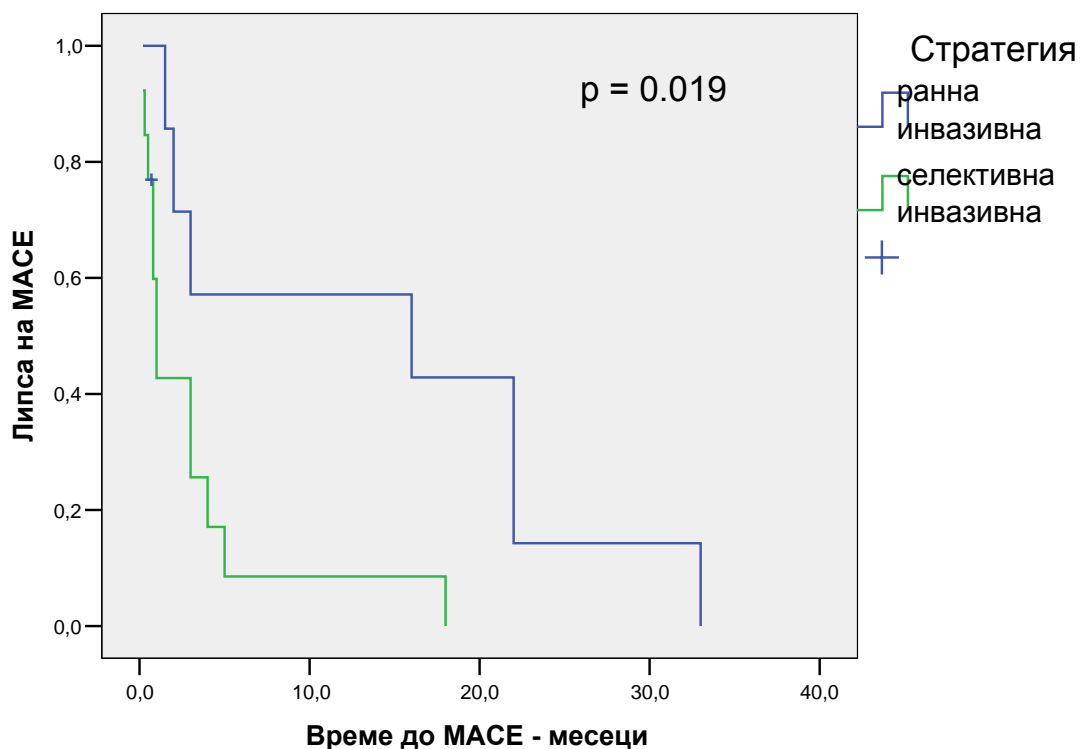
Съотношението на пациентите с БН, при които е наблюдаван някакъв нежелан инцидент до края на периода на проследяване, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 25.

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

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

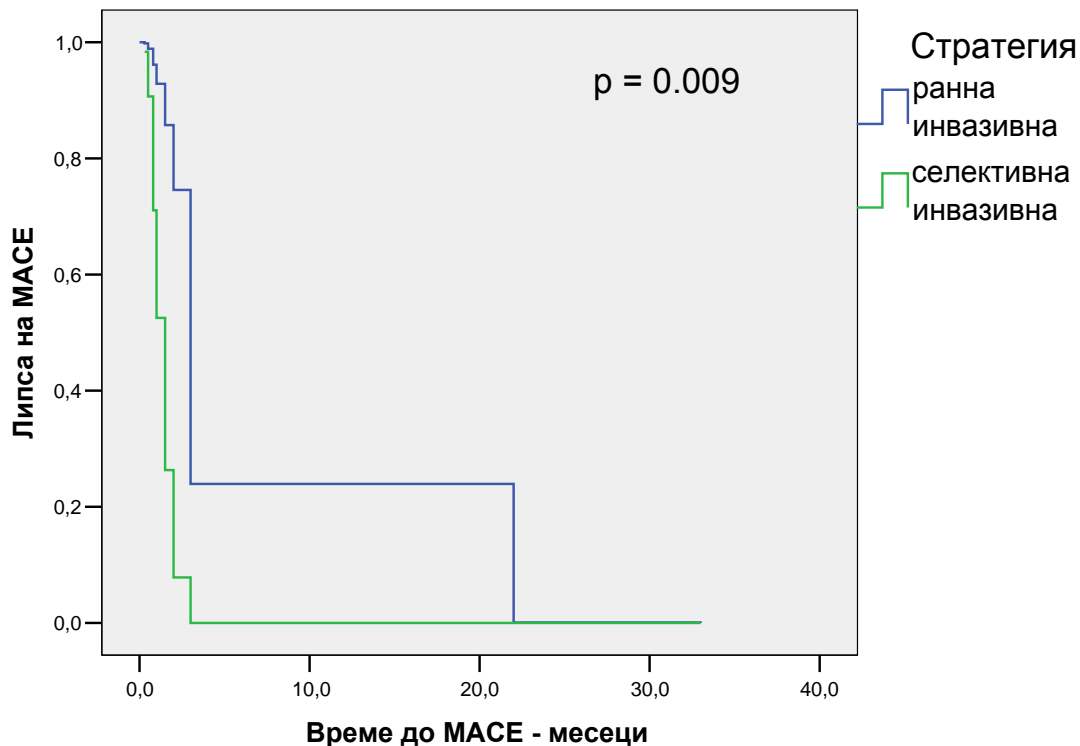
При дългосрочното проследяване, което средно е над 2 години и за двете групи пациенти, тенденцията се запазва – рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и интервенция се наблюдават значително по-рядко при пациенти с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с групата, разпределена на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

Освен честотата на неблагоприятните инциденти, интерес представлява и времето до настъпване на подобно събитие, т.е. времето през което пациентът е свободен от МАСЕ. Каплан-Майер кривите на преживяемостта при пациенти с БН според избора на стратегия са представени на фигура 42. От графиката се вижда, че и по този показател пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия показват предимство: при тях настъпването на нежелано сърдечно-съдово събитие е значително по-отдалечено във времето (по-дълъг свободен от МАСЕ период) в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия.



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

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



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

3.2.2. Пациенти без бъбречна недостатъчност

3.2.2.1. Изходни характеристики в изследваните групи

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

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

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

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

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

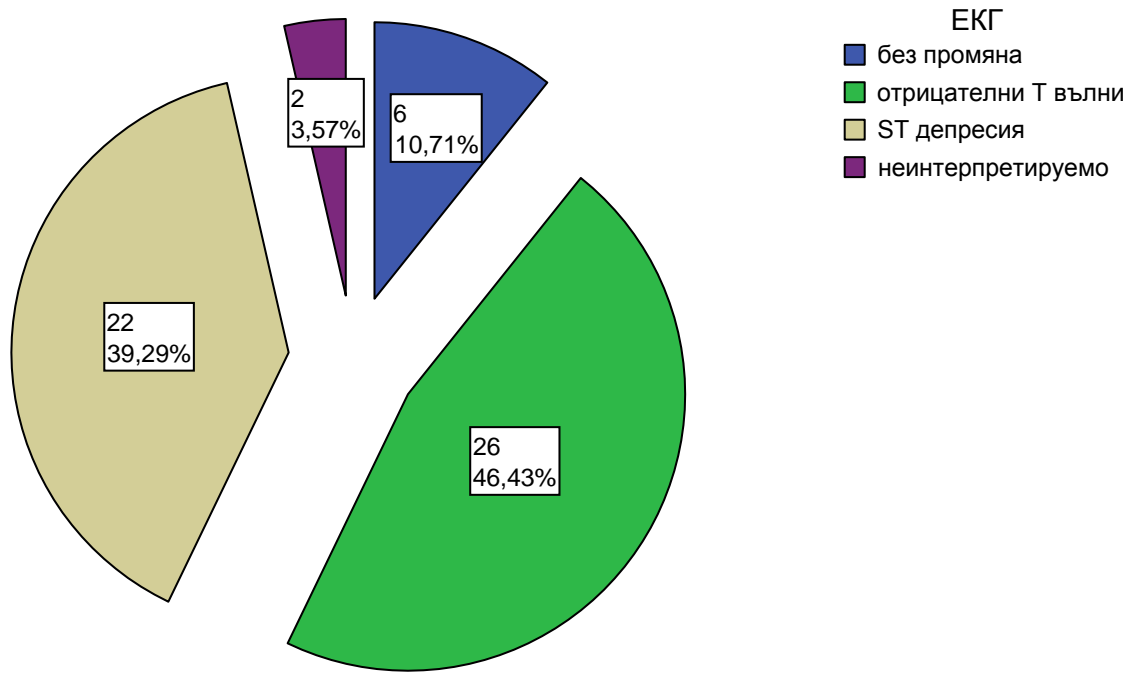
Разпределението според TIMI Risk Score в двете изследвани групи пациенти в подгрупата без БН е представено на фигура 45.

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

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

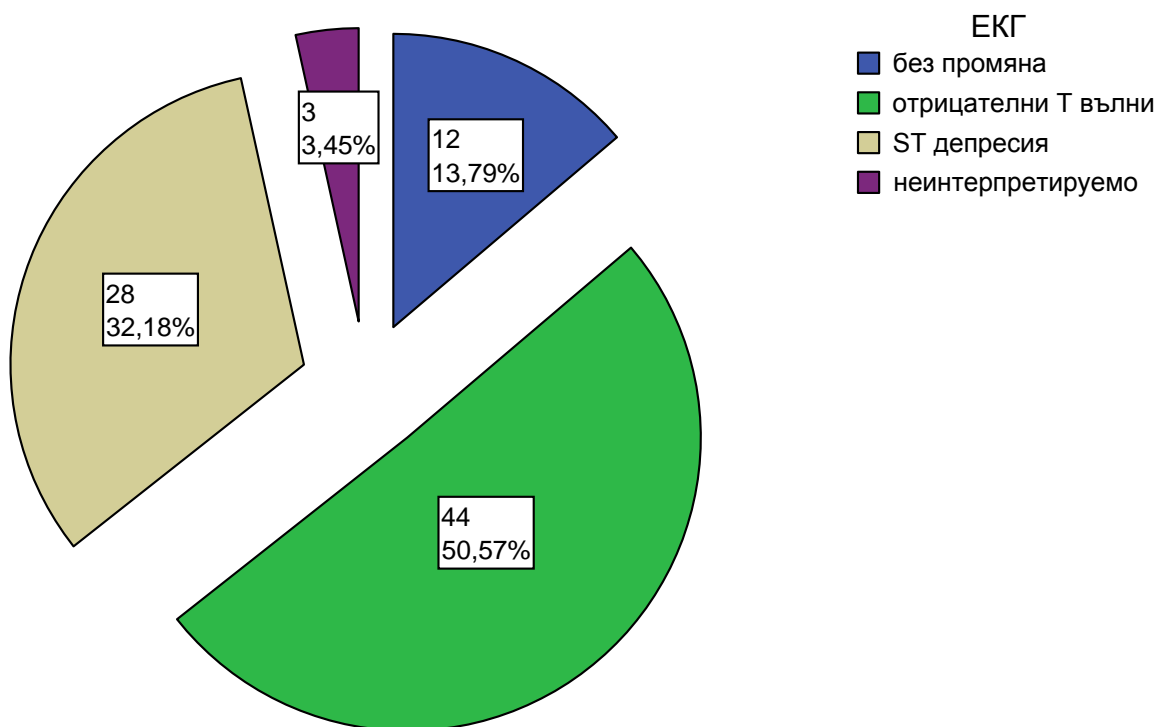
И докато Mann-Whitney U теста за сравнение на средните стойности на две независими променливи (табл. 27) показва наличие на статистически значима разлика между пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия, то Chi-Square статистиката (фиг. 45) не намира разлика в разпределението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

Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



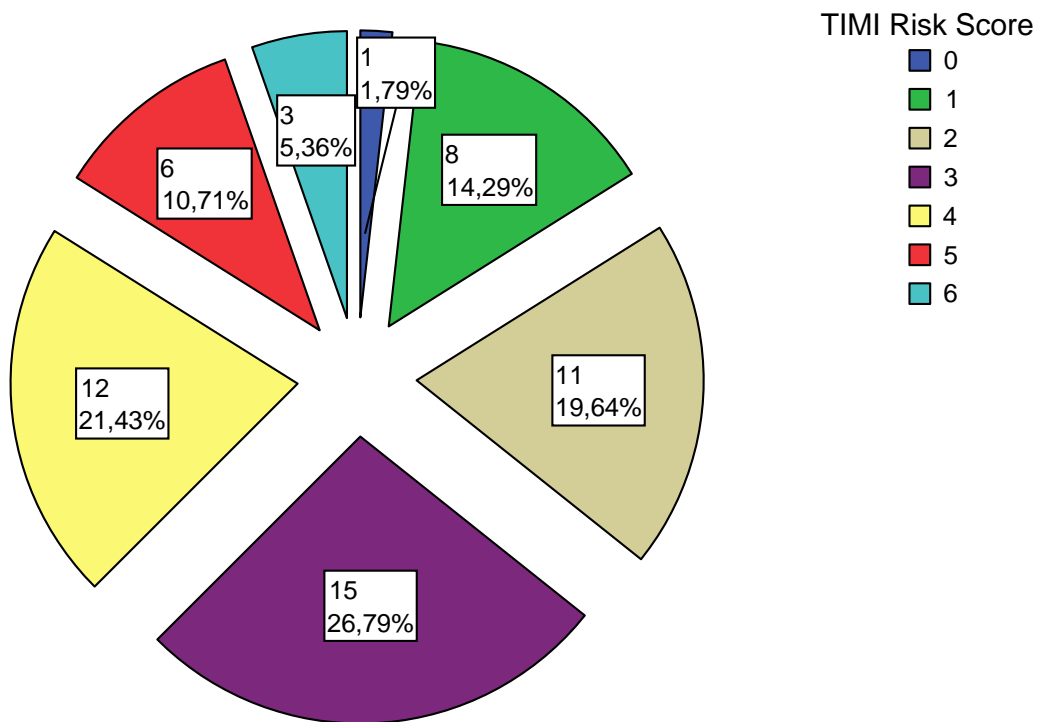
p = 0.833

Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна



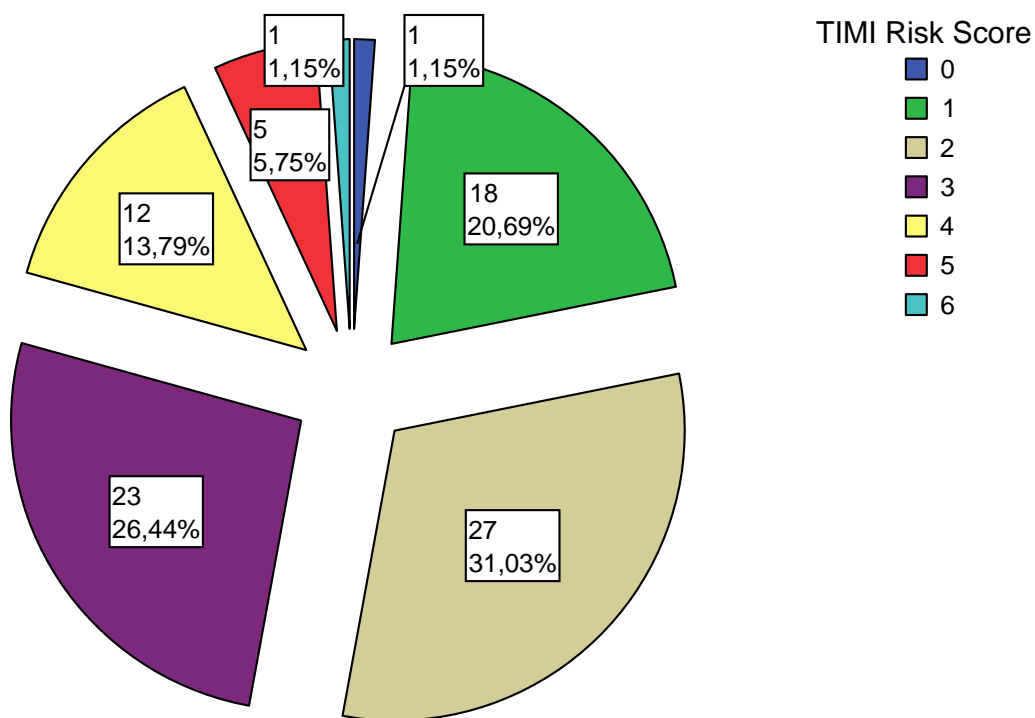
Фигура 44. Електрокардиографска находка при пациентите без БН, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



$p = 0.324$

Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



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

Медикаментозната терапия при пациентите е представена на таблица 28.

Таблица. 28. Фармакологично лечение при пациенти без БН

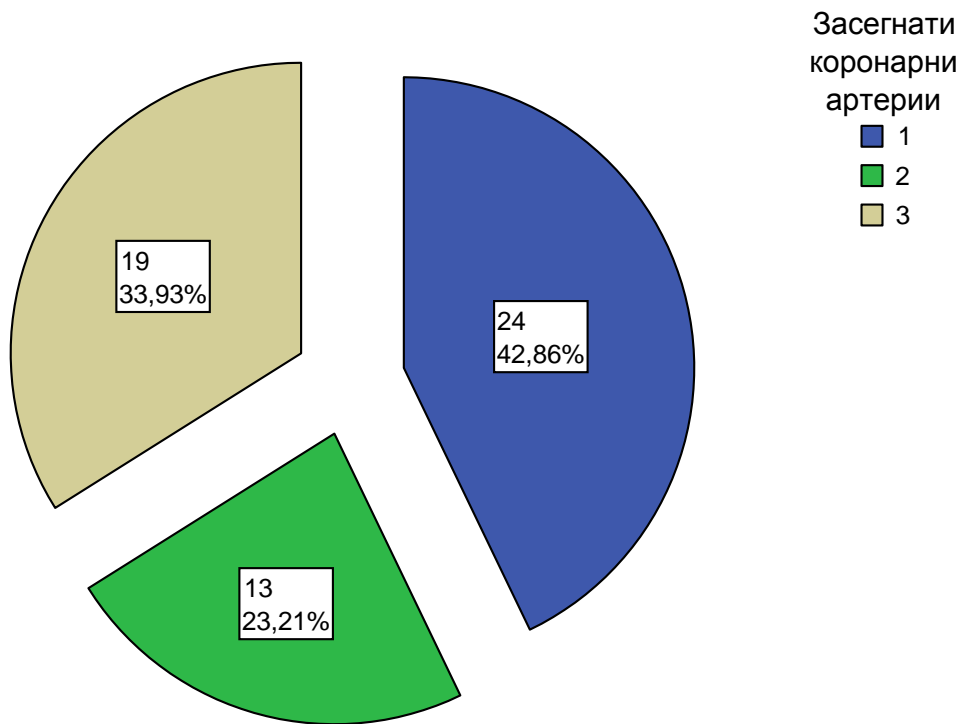
МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 56	Селективна инвазивна стратегия n = 87	Статистическа значимост (p)
Бета-блокери – брой (%)	52 (92.3%)	70 (80.5%)	0.053
АСЕ инхибитор – брой (%)	50 (89.3%)	67 (77%)	0.077
Ангиотензин-рецепторен блокери – брой (%)	2 (3.6%)	11 (12.6%)	0.079
Калциев антагонист –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

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

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

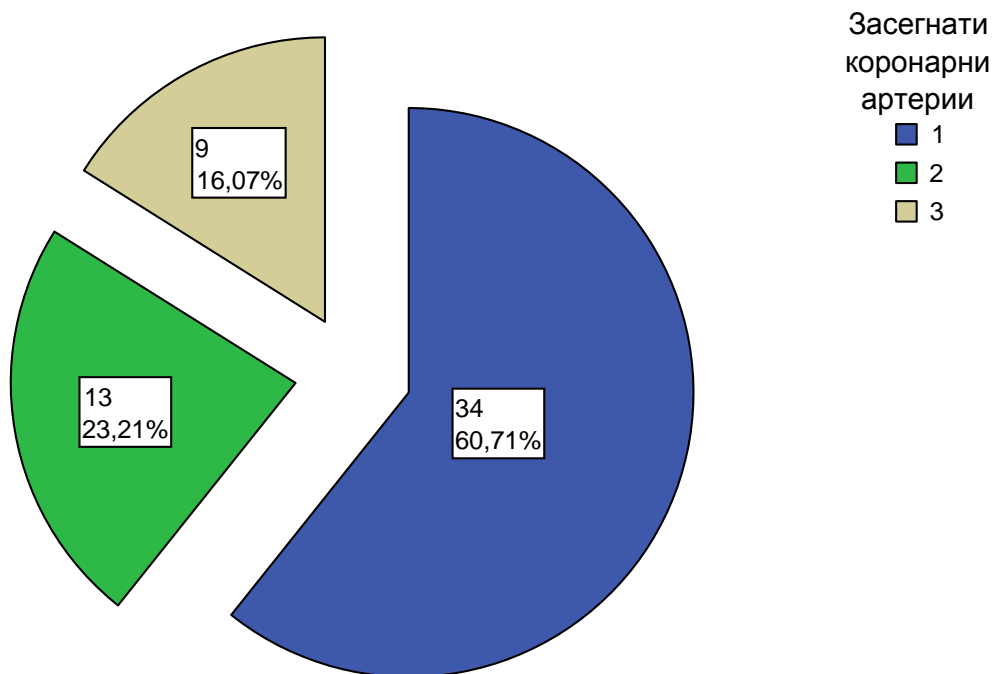
Проведената интервенция е представена и сравнена според избора на стратегия на фигура 48.

Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



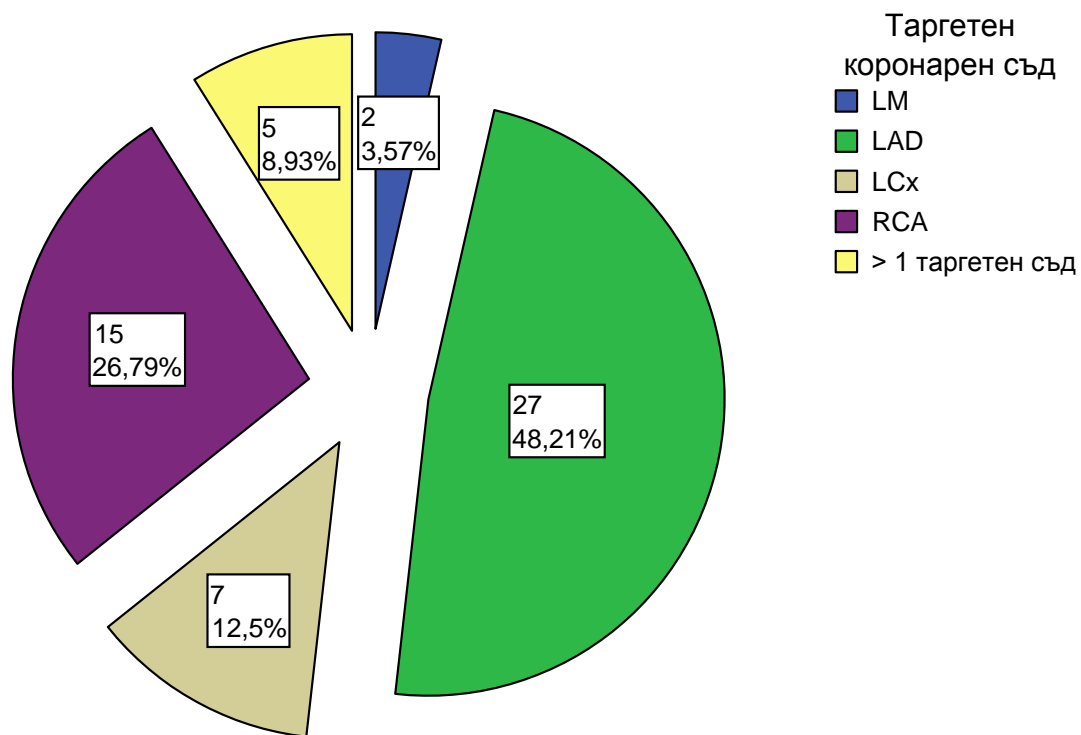
$p = 0.071$

Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



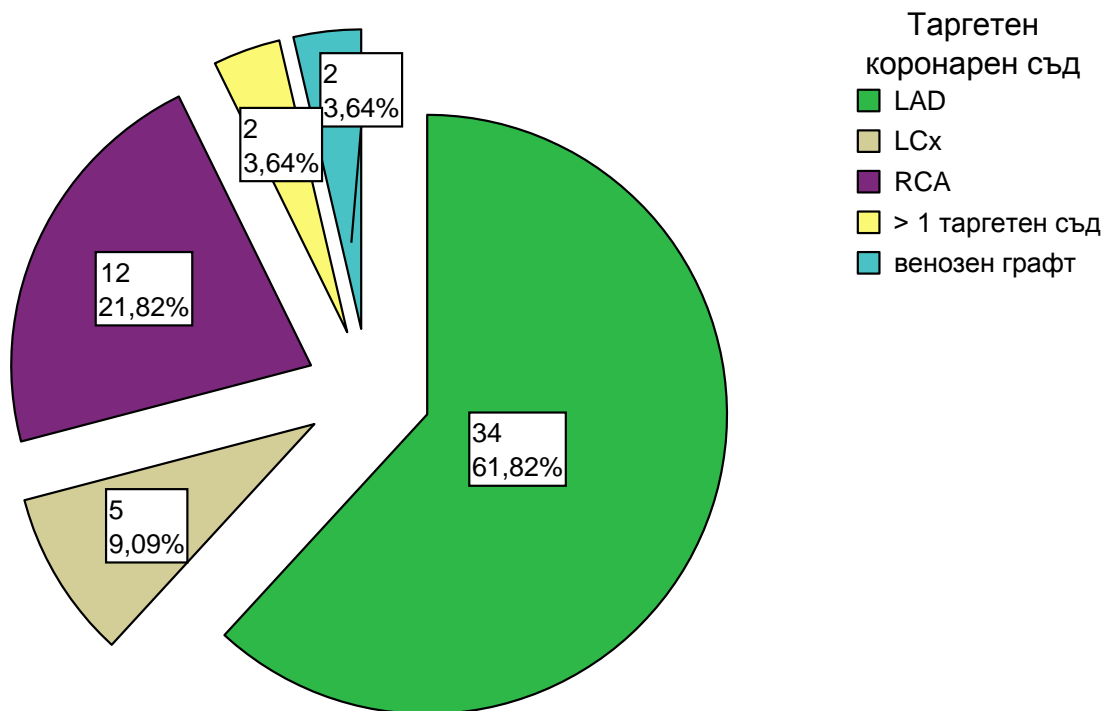
Фигура 46. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти без БН според избора на стратегия

Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



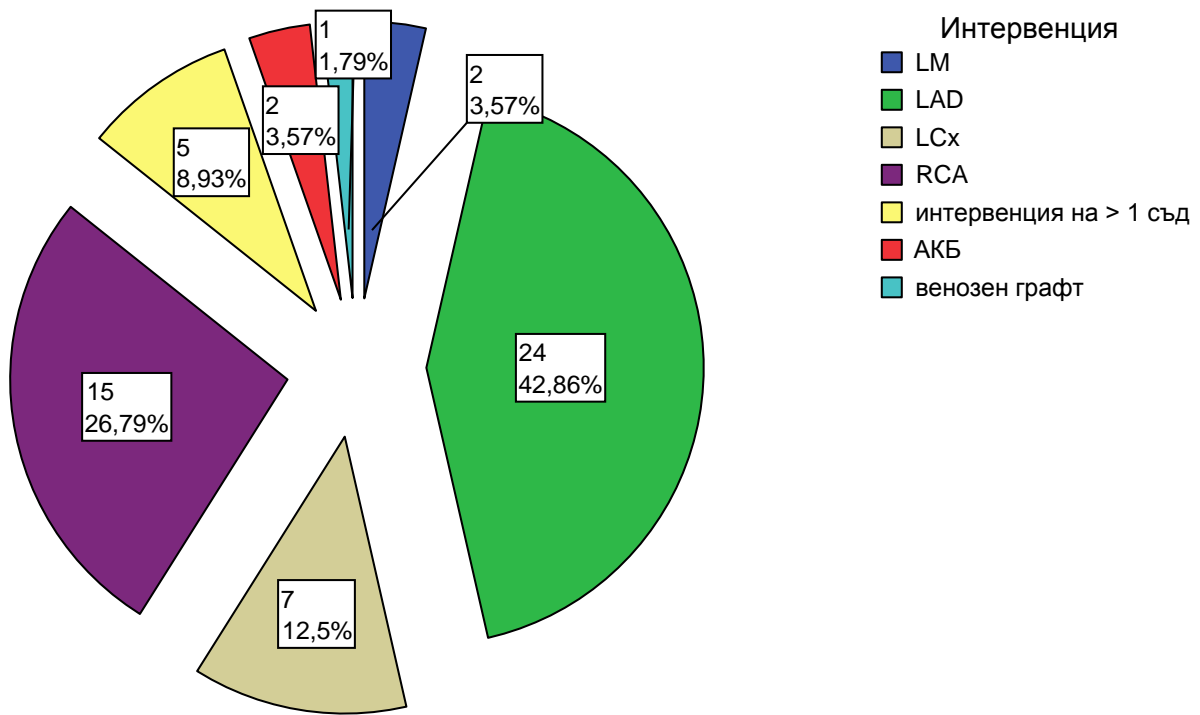
$p = 0.24$

Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



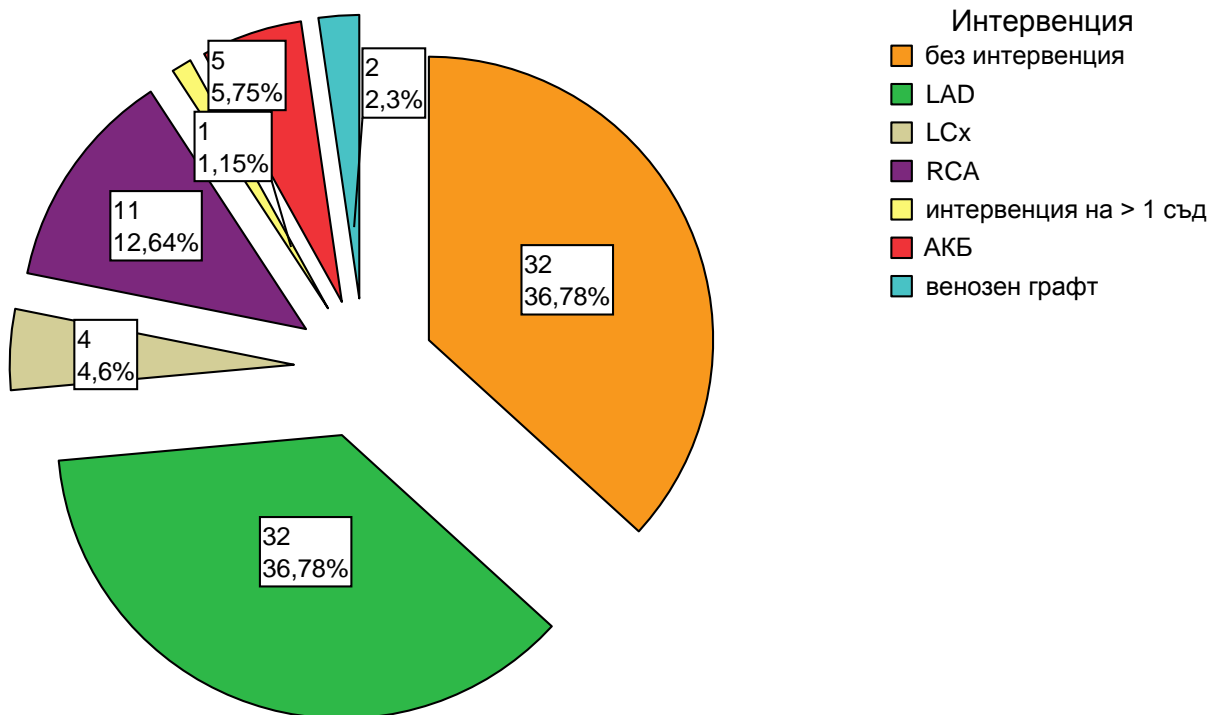
Фигура 47. Таргетен коронарен съд при пациенти без БН според избора на стратегия

Без бъбречна недостатъчност - ранна инвазивна стратегия



$p < 0.001$

Без бъбречна недостатъчност - селективна инвазивна стратегия



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

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

3.2.2.2. Проследяване на пациентите

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

3.2.2.2.1. Проследяване до 30-ти ден

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

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

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

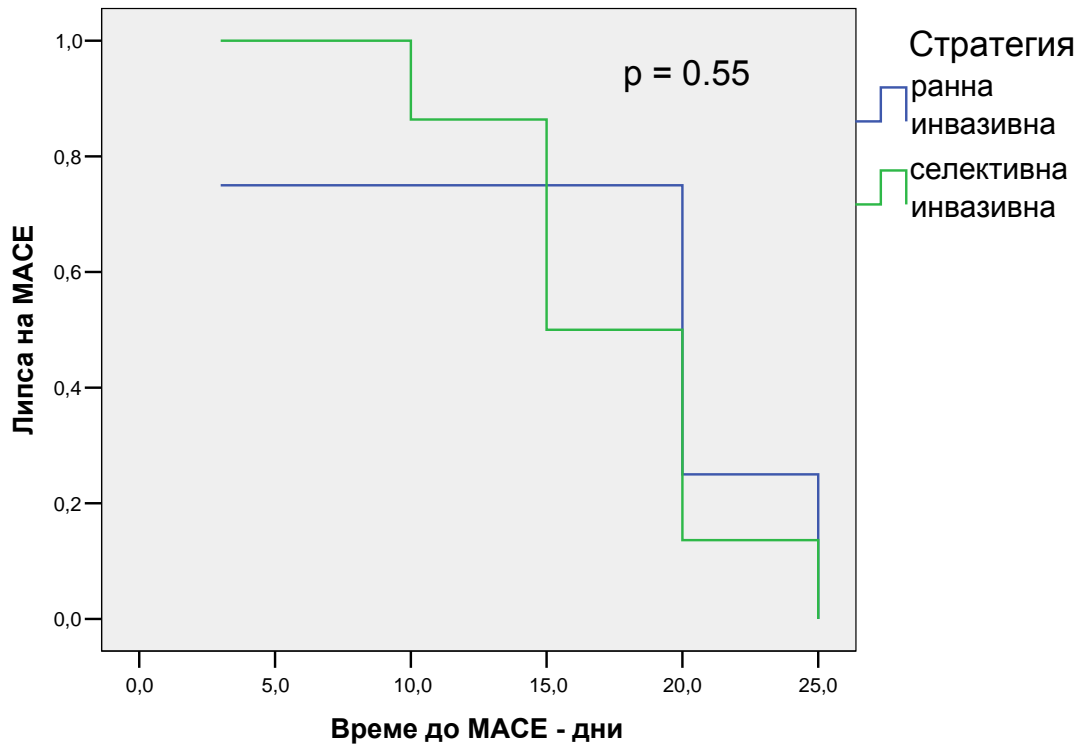
Таблица 29. Честота на MACE при пациентите без БН до края на 30-ти ден след дехоспитализация според избора на стратегия

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

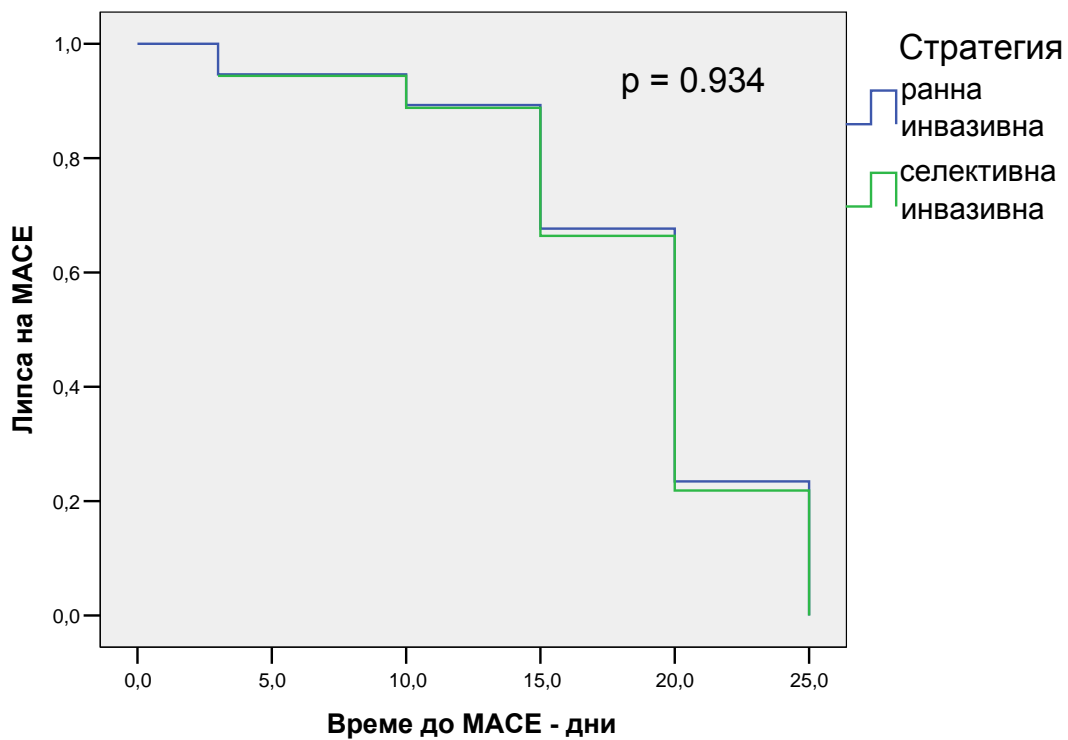
3.2.2.2.2. Дългосрочно проследяване

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

Времето до настъпване на MACE, оценено с помощта на Каплан-Майер криви и сравнено според избора на стратегия е представено на фигура 51.



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



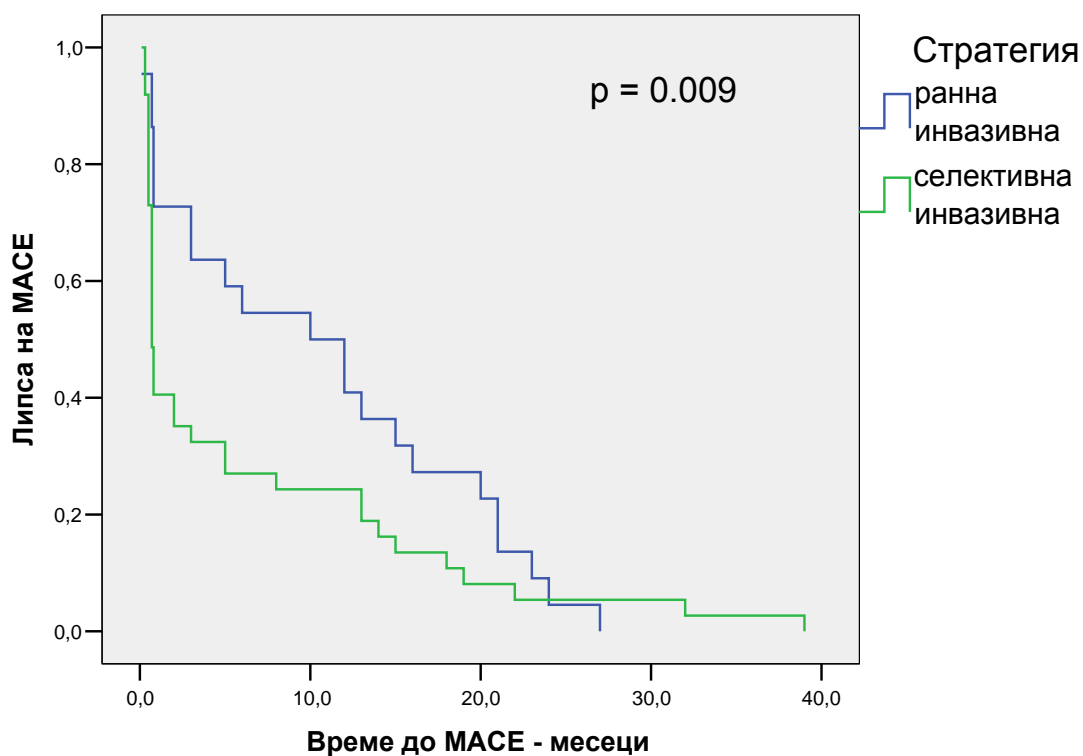
Фигура 50. Кокс-регресионни криви за МАСЕ до края на 30-тия ден при пациенти без БН според избора на стратегия.

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

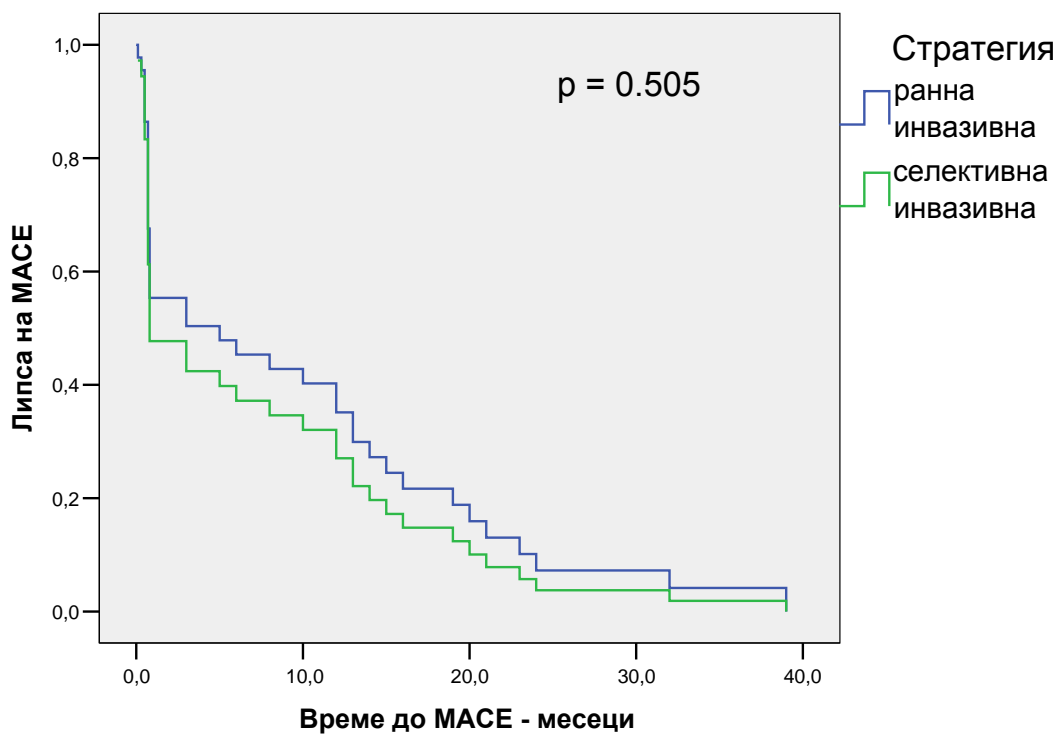
MACE	Ранна инвазивна стратегия n = 56	Селективна инвазивна стратегия n = 87	Статистическа значимост (p)
	Честота брой (%)	Честота брой (%)	
Рецидив на стенокардия	16 (28.6%)	33 (37.9%)	0.282
Миокарден инфаркт	1 (1.8%)	9 (10.3%)	0.089
Повторна хоспитализация	17 (30.4%)	30 (34.5%)	0.716
СКАГ	12 (21.4%)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

От фигура 51 се вижда, че при пациенти, разпределени на ранна инвазивна стратегия периодът, свободен от нежелани инциденти, е значително по-дълъг в сравнение с групата с избор на селективна инвазивна стратегия. Т.е., въпреки че честота на MACE е еднаква в двете групи, тези неблагоприятни събития се изявяват значително по-рано, тогава, когато пациентът е оставен на селективна инвазивна стратегия.

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



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



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

3.3. Групи с различен риск

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

3.3.1. Пациенти с висок риск

3.3.1.1. Изходни характеристики в изследваните групи

Таблица 31 представя демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания при пациентите с висок риск, разделени според избора на стратегия. Единственият критерий, по който двете групи се различават помежду си, е честотата на срещане на дислипидемия – значително по-висока при пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия.

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

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

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

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

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

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

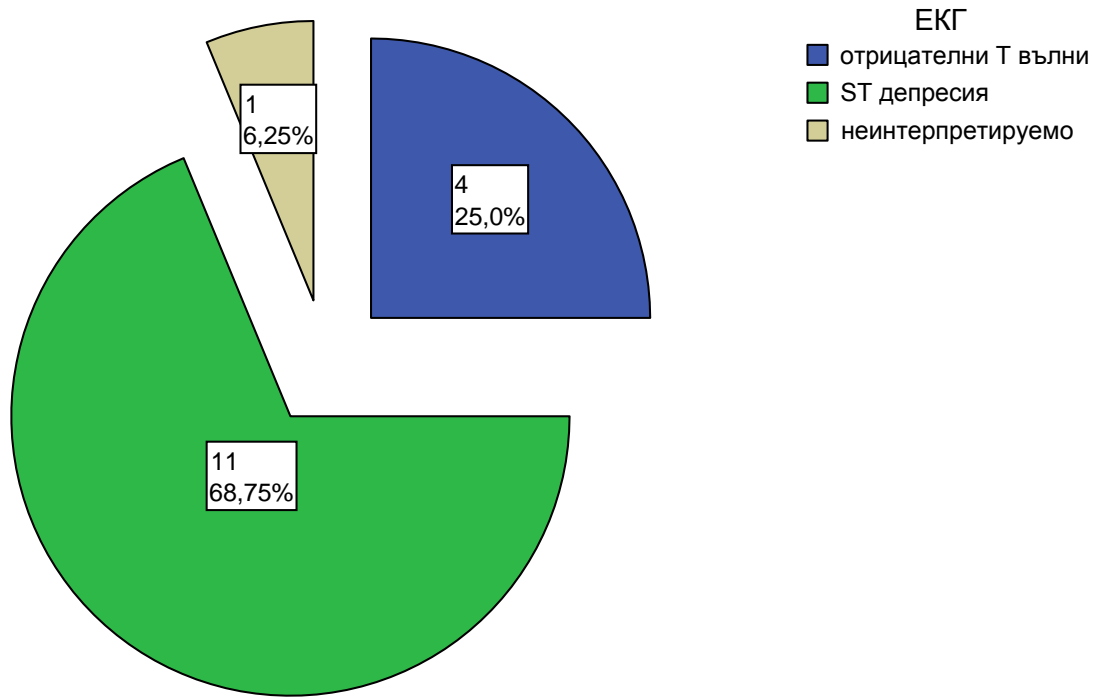
Таблица 32. Клинични характеристики при пациентите с висок риск според избора на стратегия

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

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

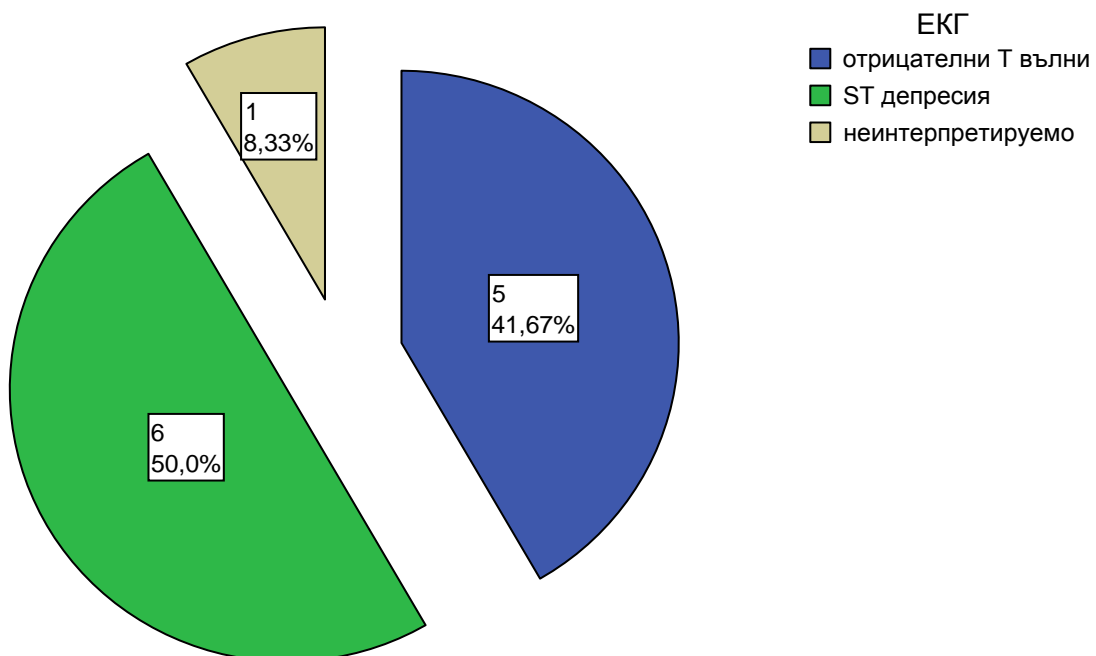
Проведената коронарна интервенция при пациентите с висок риск, разпределени в групи според избора на стратегия, е представена на фигура 57.

GRACE \geq 140 - ранна инвазивна стратегия



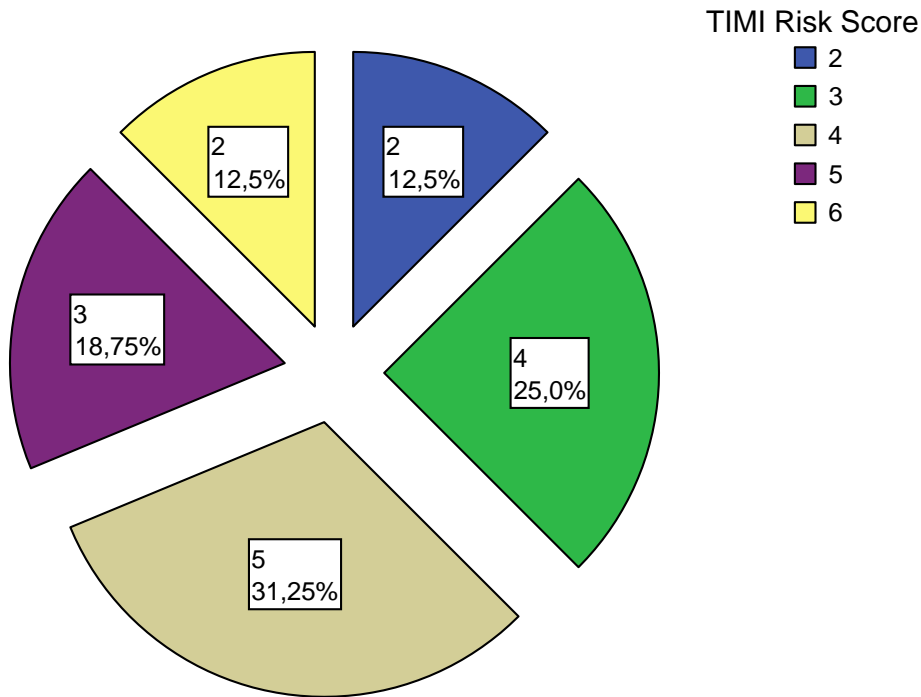
$p = 0.957$

GRACE \geq 140 - селективна инвазивна стратегия



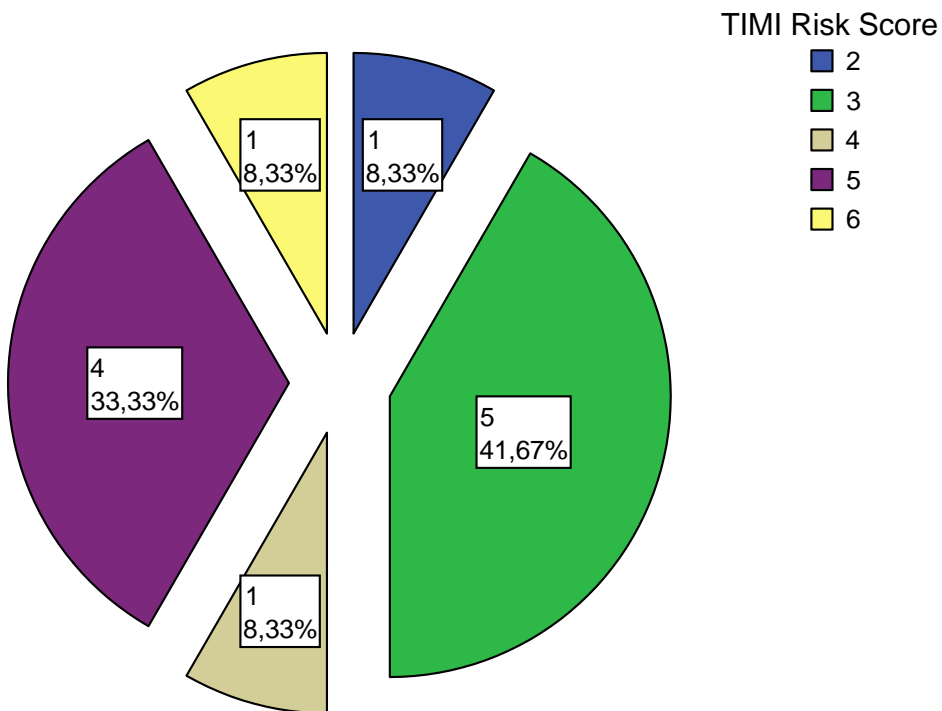
Фигура 53. Електрокардиографска находка при пациентите с висок риск, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

GRACE \geq 140 - ранна инвазивна стратегия



$p = 0.545$

GRACE \geq 140 - селективна инвазивна стратегия



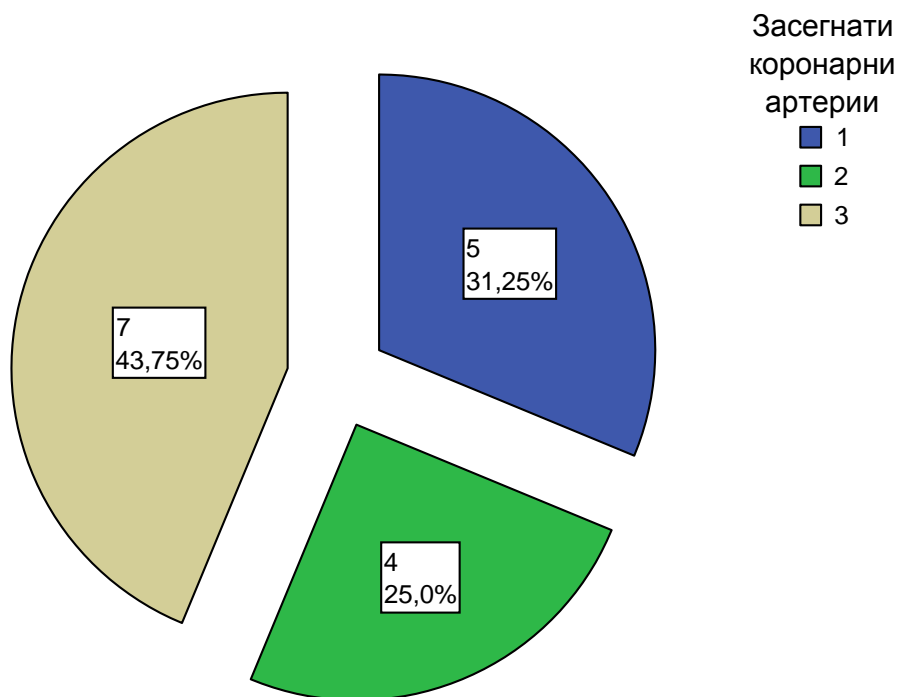
Фигура 54. Сравнение на разпределението по TIMI Risk Score според избора на стратегия при пациенти с висок риск

Таблица 33. Фармакологично лечение при пациенти с висок риск

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

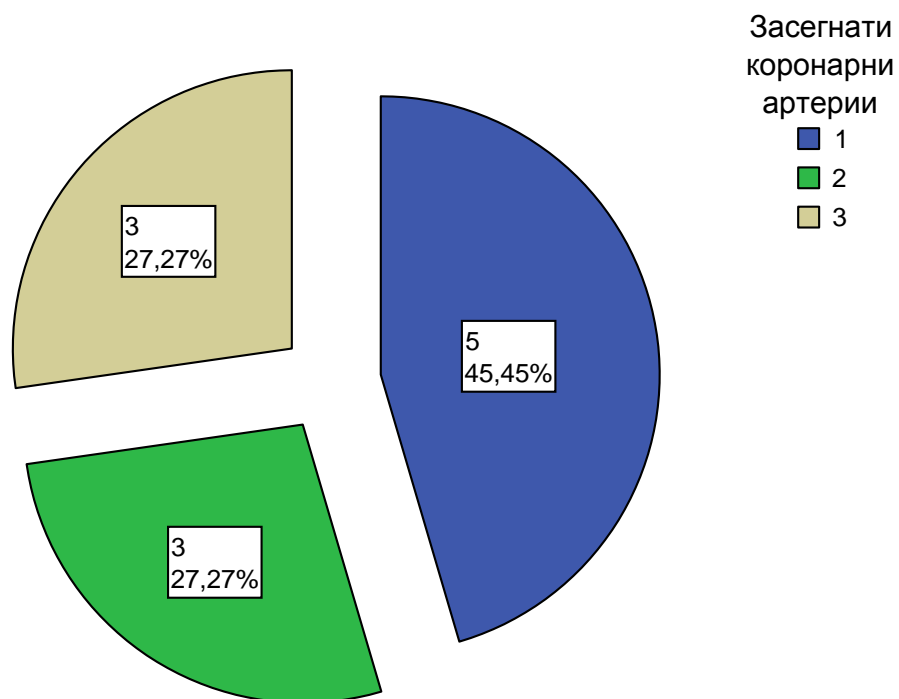
Както се вижда от фигура 57 пациентите с избор на ранна и селективна инвазивна стратегия не се различават значимо помежду си според проведената интервенция. Така посоченото сравнение се отличава в общи линии от сравненията за проведена интервенция според избора на стратегия при предходните подгрупови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

GRACE \geq 140 - ранна инвазивна стратегия



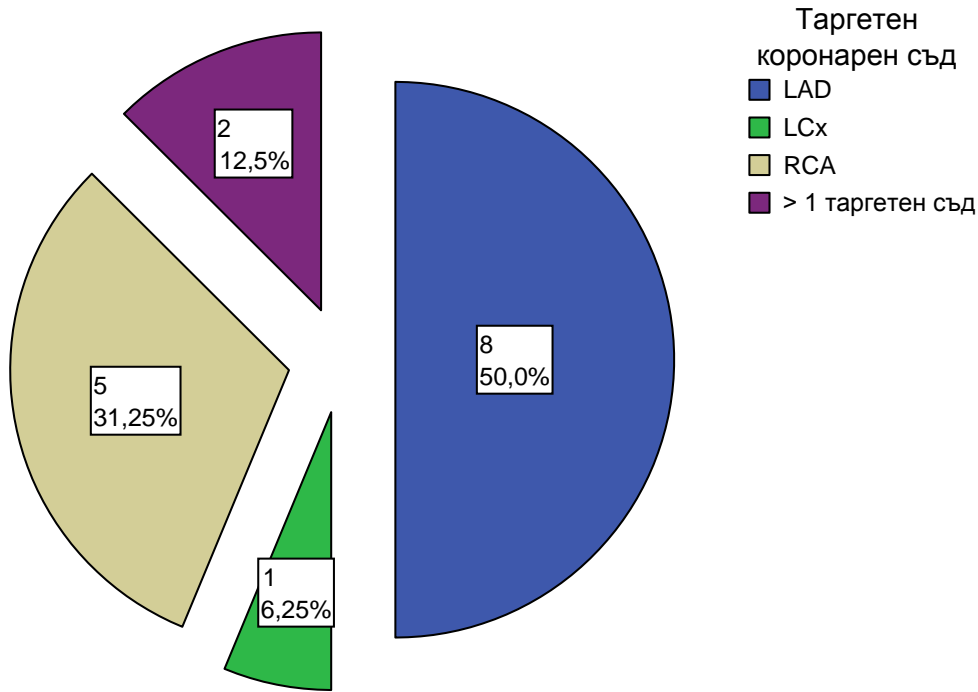
$p = 0.655$

GRACE \geq 140 - селективна инвазивна стратегия



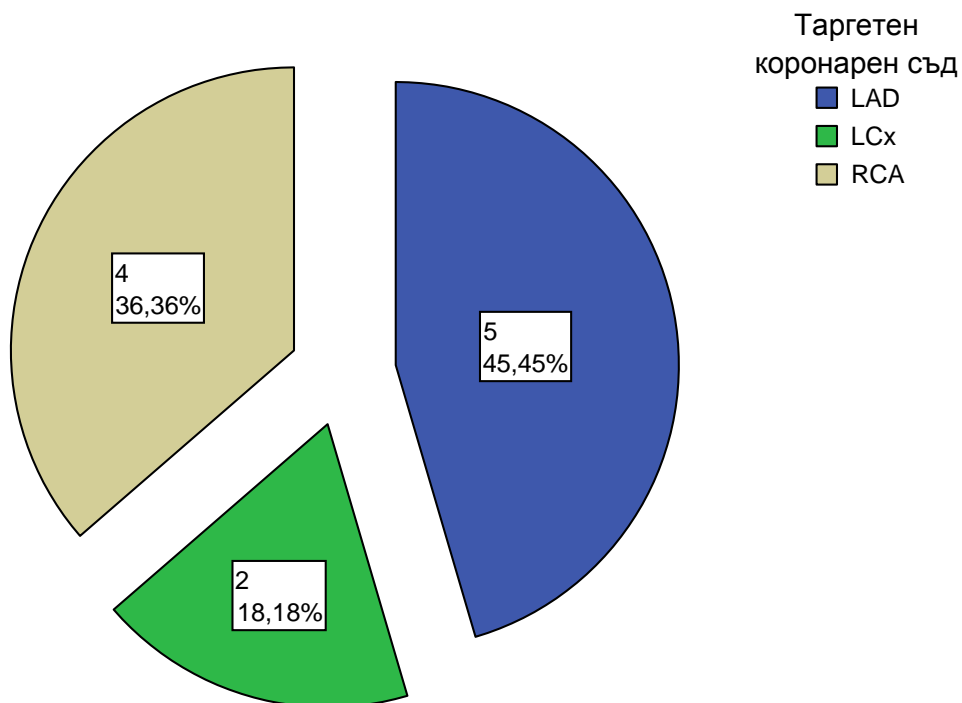
Фигура 55. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти с висок риск според избора на стратегия

GRACE \geq 140 - ранна инвазивна стратегия



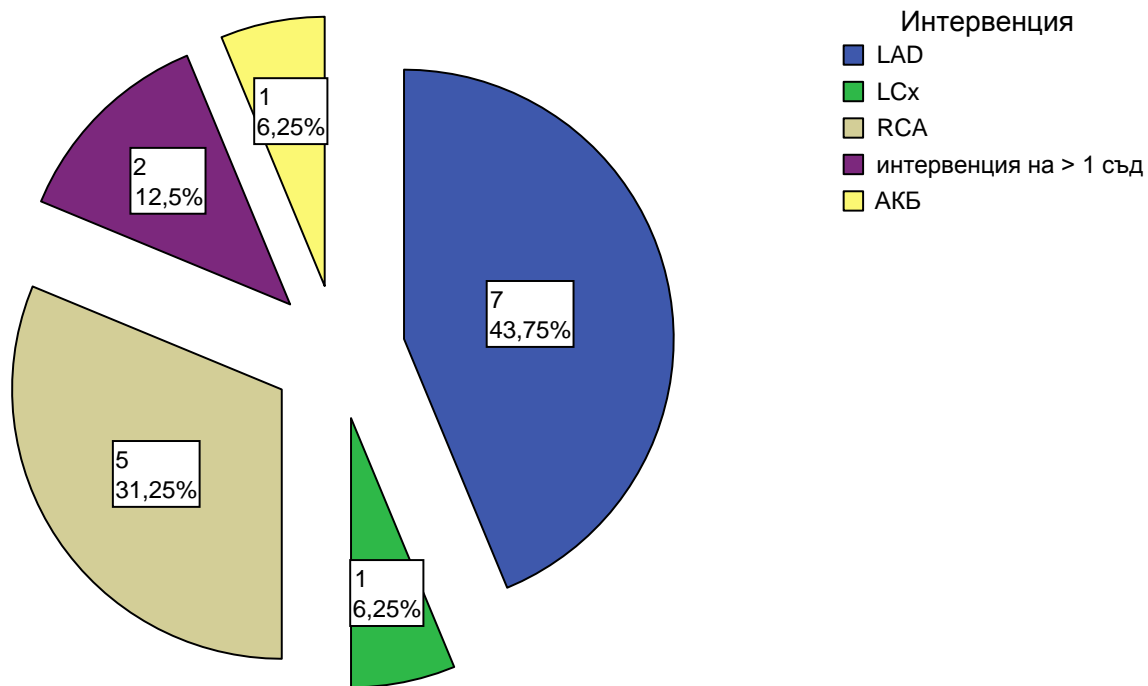
$p = 0.515$

GRACE \geq 140 - селективна инвазивна стратегия



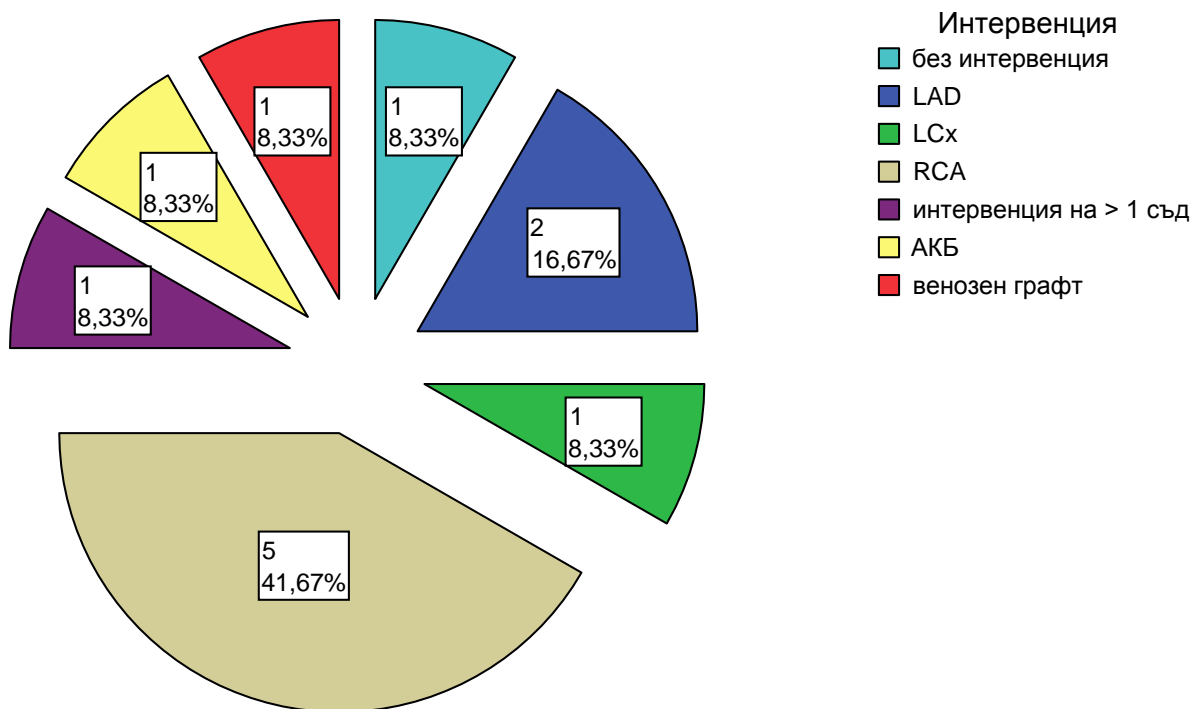
Фигура 56. Таргетен коронарен съд при пациенти с висок риск според избора на стратегия

GRACE \geq 140 - ранна инвазивна стратегия



$p = 0.592$

GRACE \geq 140 - селективна инвазивна стратегия



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

3.3.1.2. Проследяване на пациентите

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

3.3.1.2.1. Проследяване до 30-ти ден

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

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

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

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

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

3.3.1.2.2. Дългосрочно проследяване

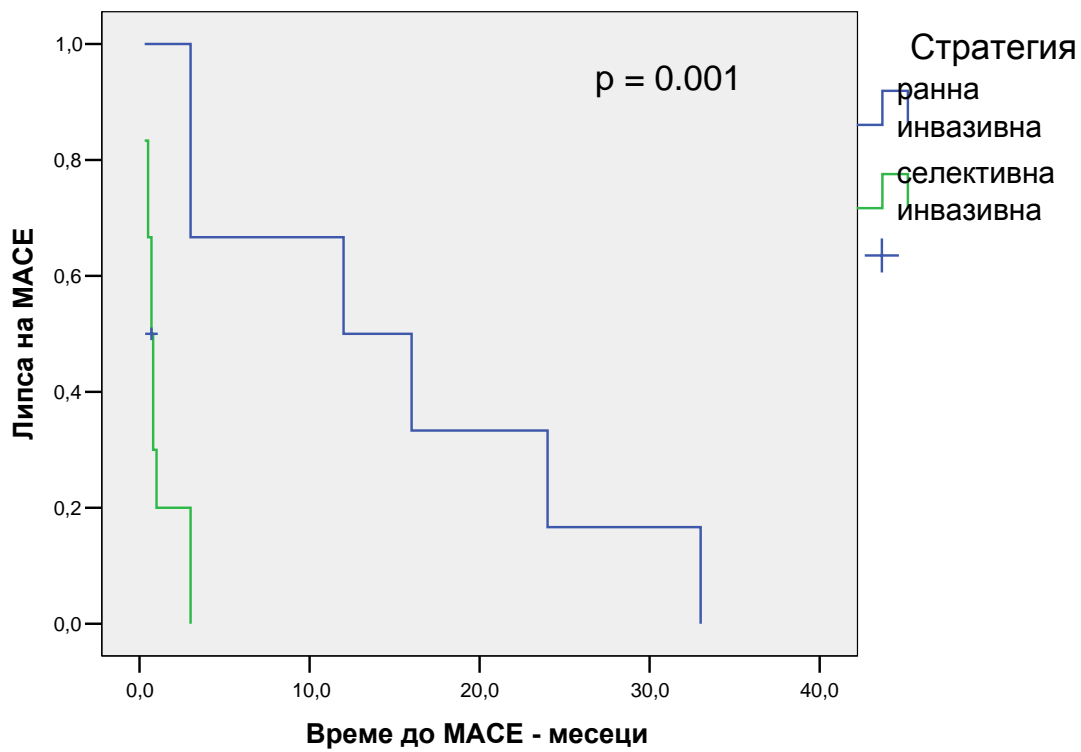
Съотношението на пациентите, при които е наблюдавано нежелано сърдечно-съдово събитие до края на периода на проследяване, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 35. Както при ранното, така и при дългосрочното проследяване, разликата в честотата на МАСЕ между двете стратегии е значима. Всички високо-рискови пациенти, разпределени на селективна инвазивна стратегия претърпяват поне два (а в 92% от случаите и четири) нежелани сърдечно-съдови инцидента – рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и нова интервенция. При избор на ранна инвазивна стратегия МАСЕ се наблюдава само при приблизително една трета от пациентите.

Времето до настъпване на МАСЕ при пациенти с висок риск е сравнено според избора на стратегия с помощта на Каплан-Майер криви за преживяемост – фигура 58. От графиката се вижда, че освен по процентното съотношение на пациентите, при които се наблюдава МАСЕ, двете изследвани групи се различават и по времето до настъпване на неблагоприятното събитие. При пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, тези инциденти настъпват значително по-рано в сравнение с групата пациенти, при които е избрана ранна инвазивна стратегия.

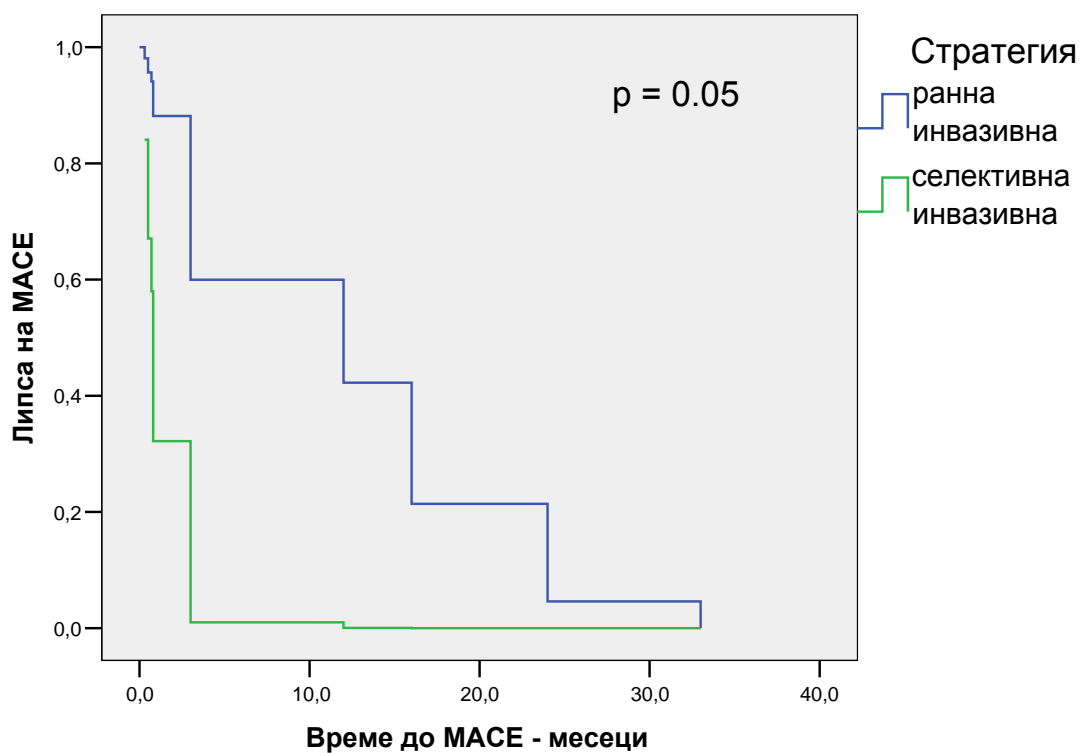
Таблица 35. Честота на MACE при пациенти с висок риск до края на периода на проследяване според избора на стратегия

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

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



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



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

3.3.2. Пациенти с нисък риск

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

3.3.2.1. Изходни характеристики в изследваните групи

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

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

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

Двете групи се различават помежду си по по-високата честота на дислипидемия и наличие на фамилна анамнеза за ИБС при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с тези, разпределени на селективна инвазивна стратегия.

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

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

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

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

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

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

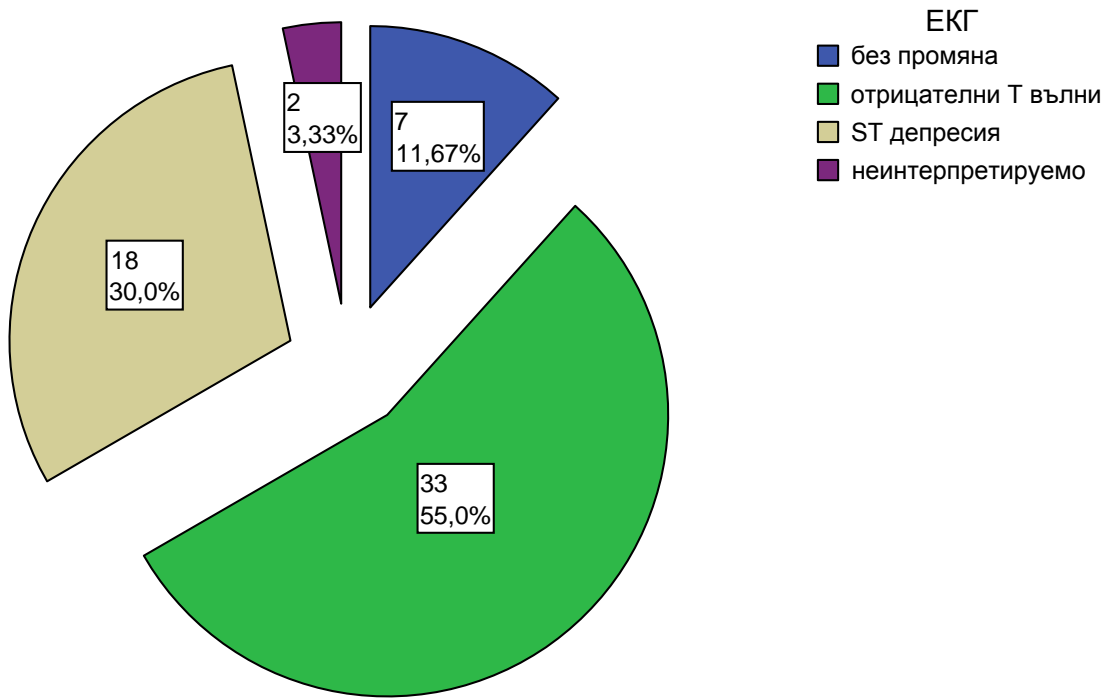
Използваните по време на хоспитализацията медикаменти са представени и съответно сравнени в двете изследвани групи в таблица 38. От таблицата се вижда, че пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия са със значимо по-висока честота на прием на клопидогрел и значимо по-ниска честота на прием на ангиотензин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

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

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

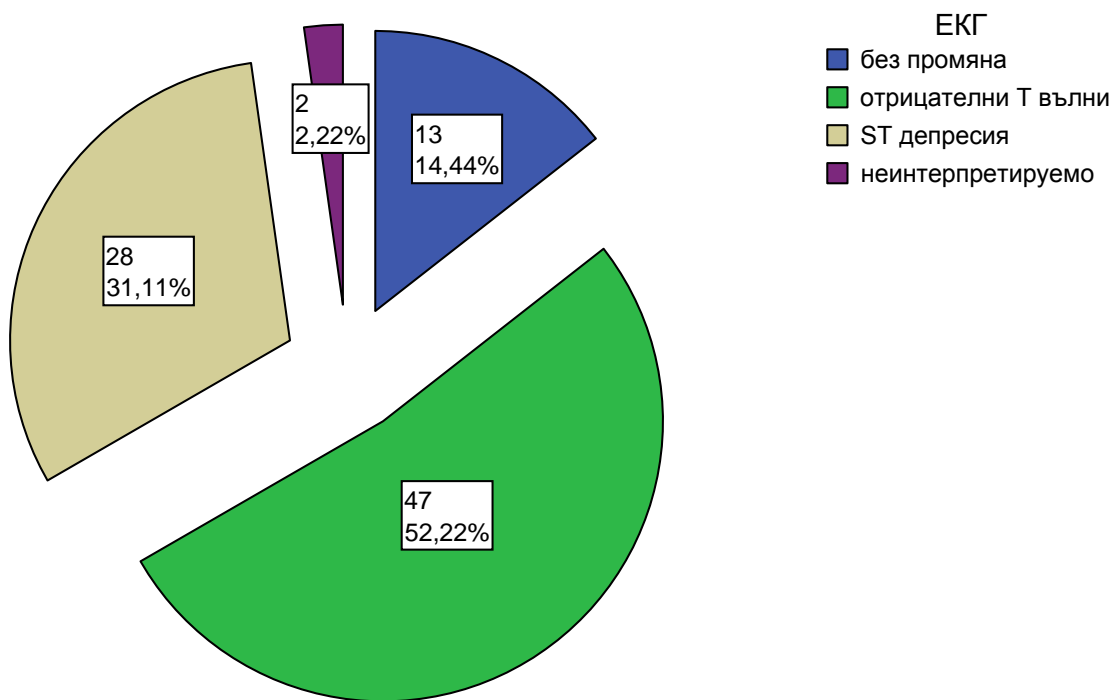
Проведената интервенция е представена и сравнена според избора на стратегия на фигура 64.

GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия



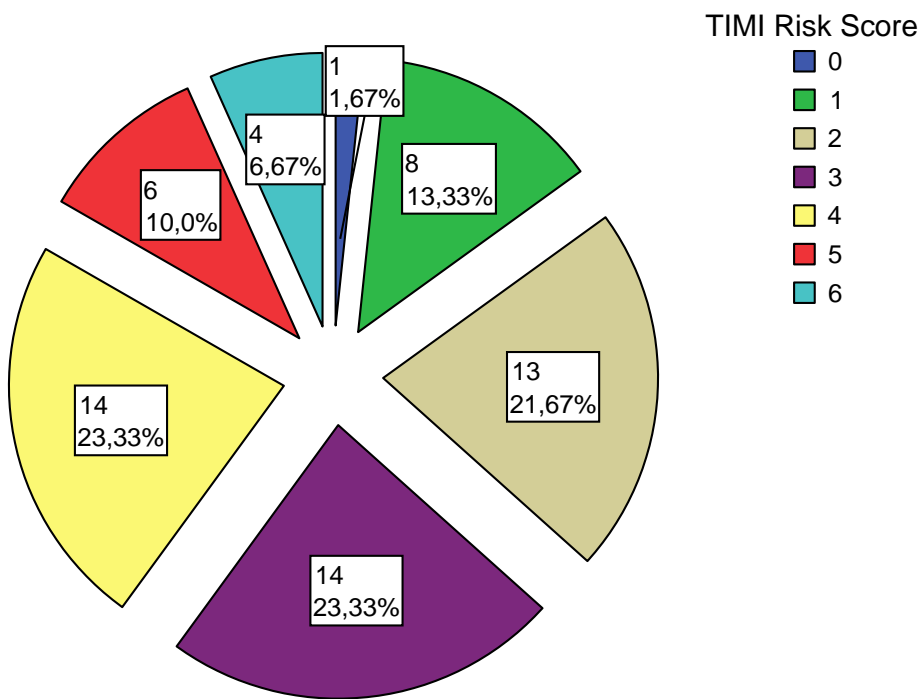
p = 0.932

GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия



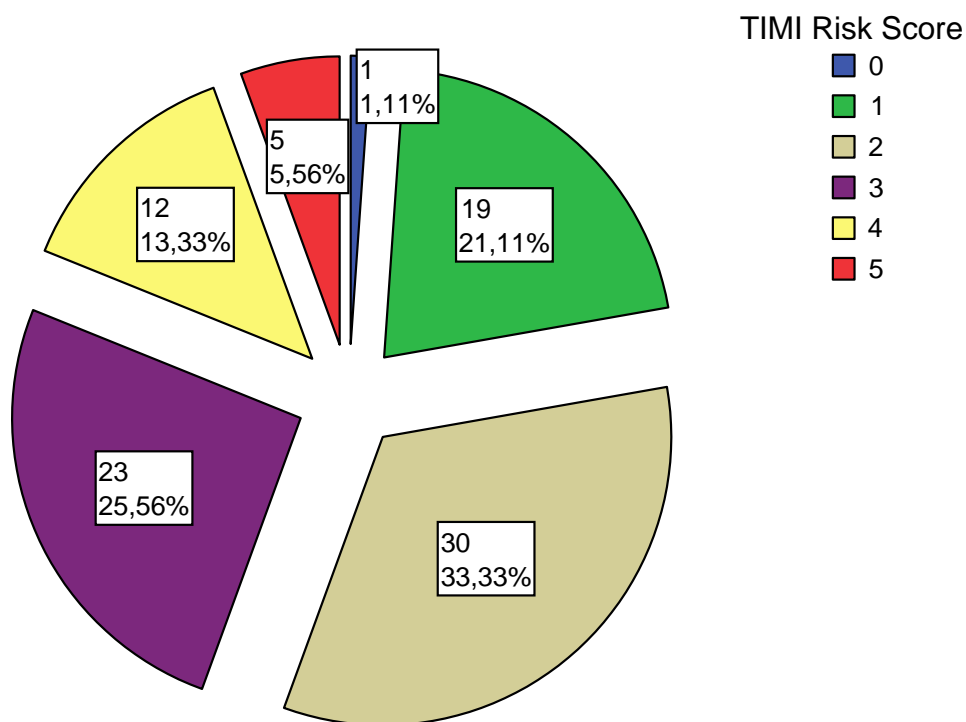
Фигура 60. Електрокардиографска находка при пациентите с нисък риск, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия

GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия



p = 0.059

GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия



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

Таблица 38. Фармакологично лечение при пациенти с нисък риск

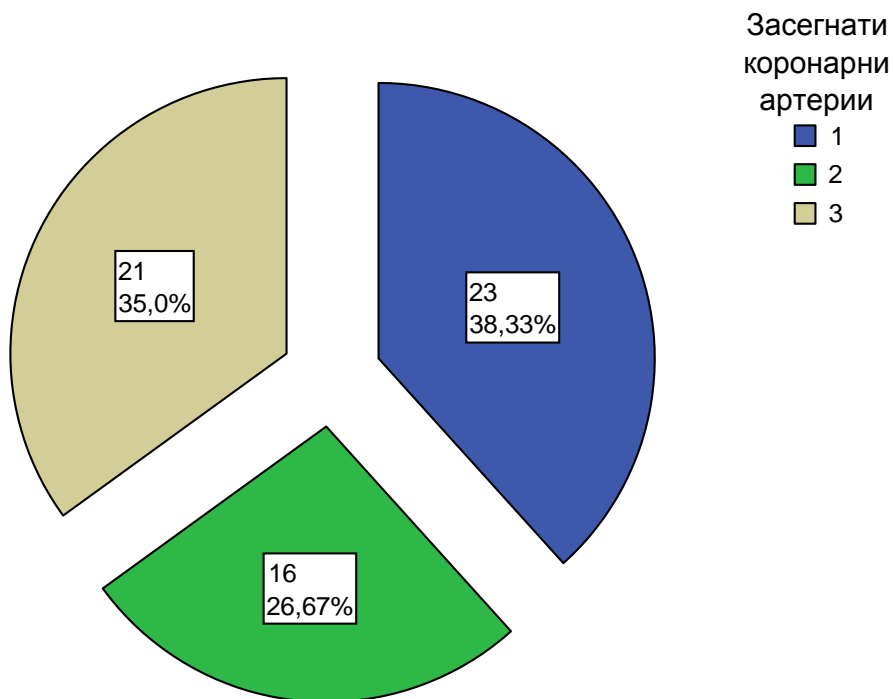
МЕДИКАМЕНТ	Ранна инвазивна стратегия n = 60	Селективна инвазивна стратегия n = 90	Статистическа значимост (p)
Бета-блоккер – брой (%)	56 (93.3%)	73 (81.1%)	0.053
АСЕ инхибитор – брой (%)	54 (90%)	71 (78.9%)	0.079
Ангиотензин-рецепторен блоккер – брой (%)	1 (1.7%)	11 (12.2%)	0.028
Калциев антагонист –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

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

3.3.2.2. Проследяване на пациентите

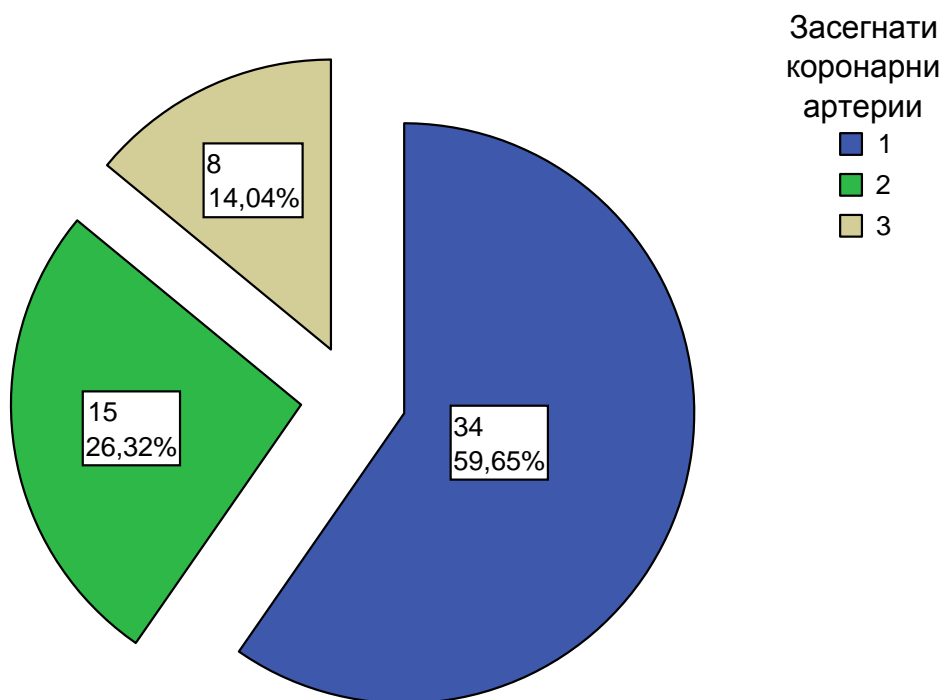
Периодът на проследяване е значимо по-дълъг при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия – 26.5 месеца (21-37 месеца) в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия – 11 месеца (5-34.3 месеца), $p < 0.001$.

GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия



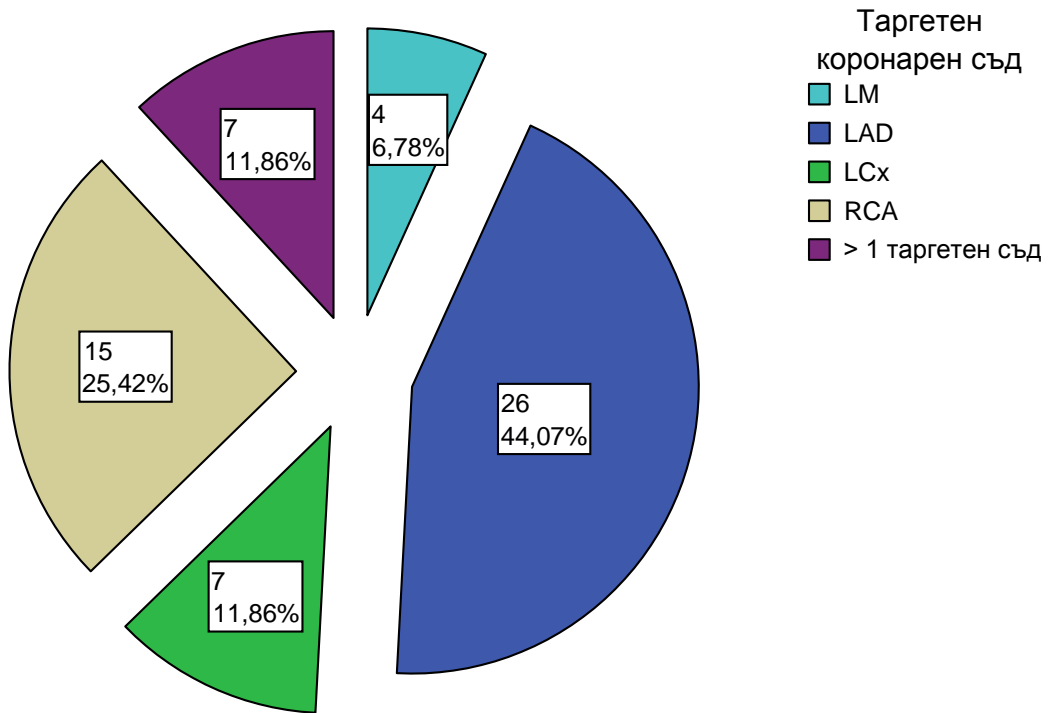
$p = 0.019$

GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия



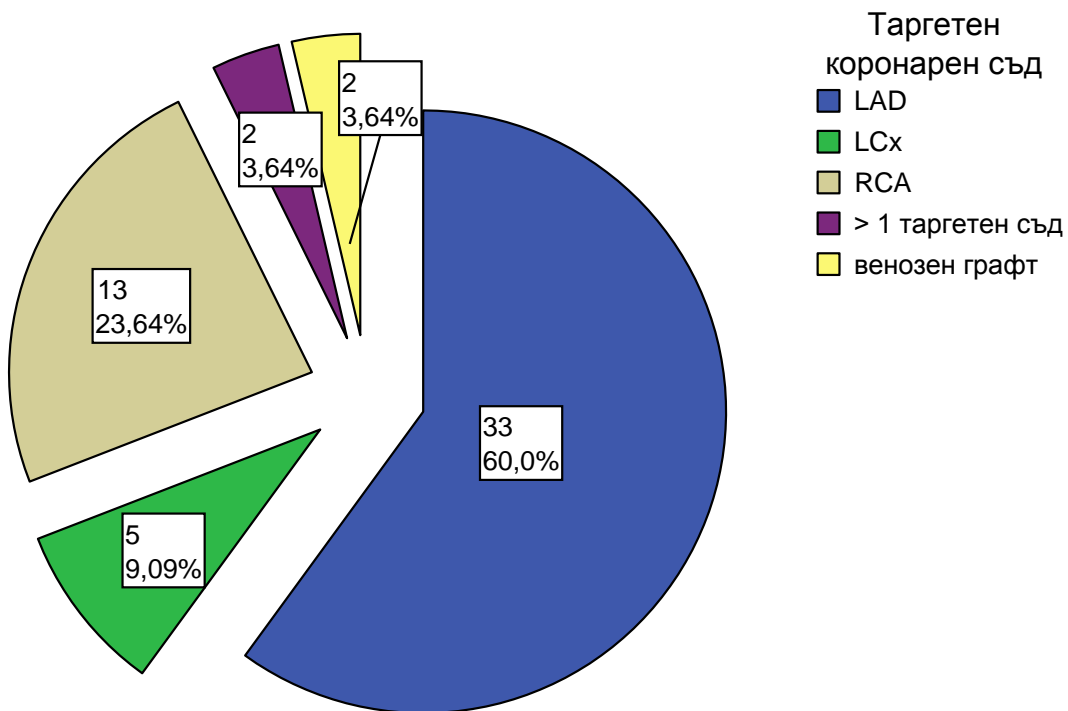
Фигура 62. Брой засегнати коронарни артерии при пациенти с нисък риск според избора на стратегия

GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия



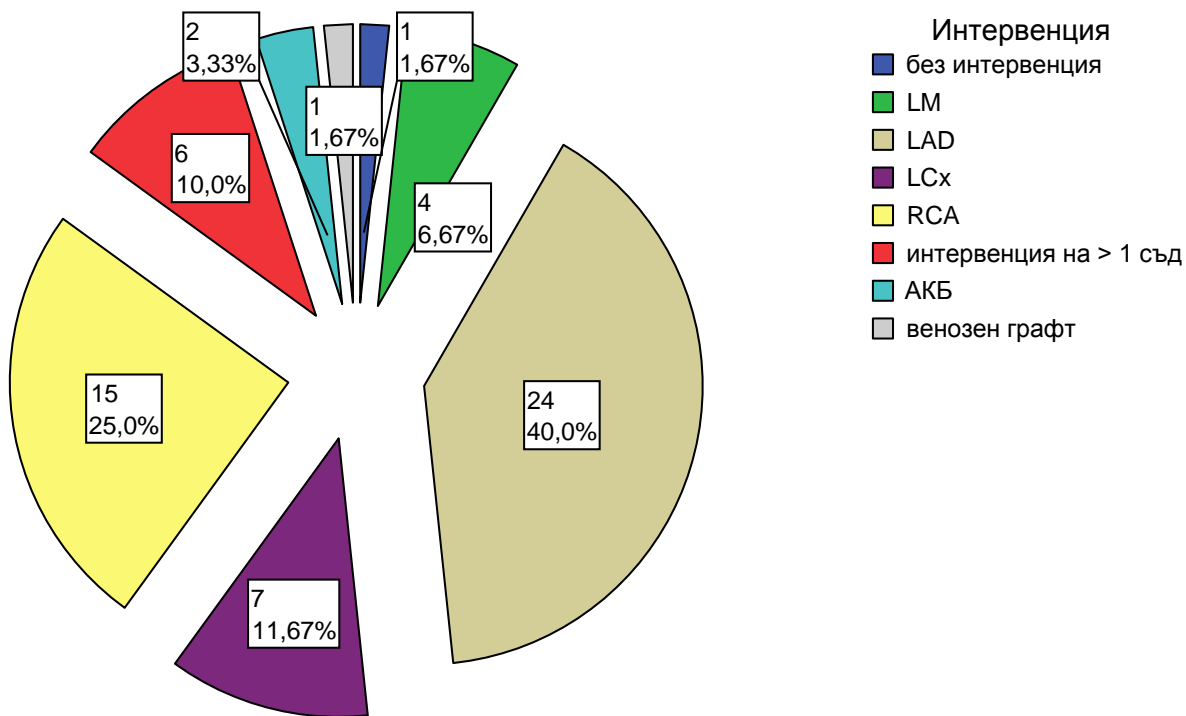
$p = 0.076$

GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия



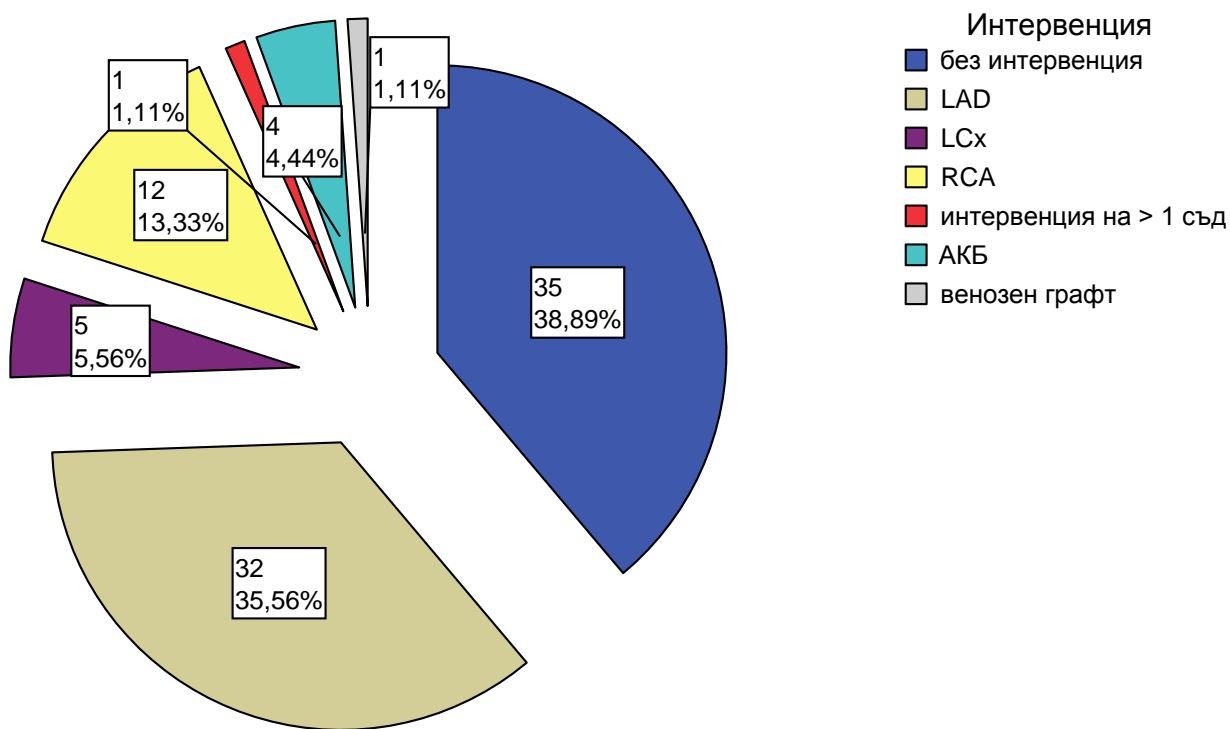
Фигура 63. Таргетен коронарен съд при пациенти с нисък риск според избора на стратегия

GRACE < 140 - ранна инвазивна стратегия



p < 0.001

GRACE < 140 - селективна инвазивна стратегия



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

3.3.2.2.1. Проследяване до 30-ти ден

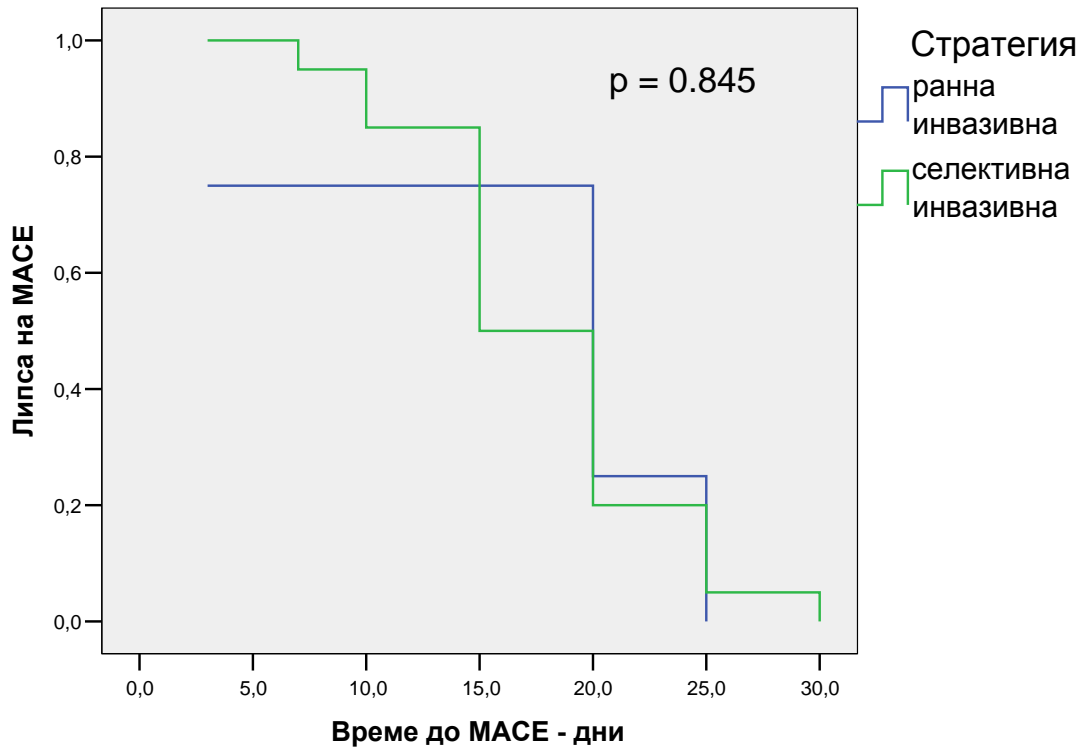
Процентното разпределение на пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените нежелани сърдечно-съдови събития, е представено и сравнено според избора на стратегия в таблица 39.

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

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

От тази таблица става ясно, че честотата на рецидив на стенокардия е значимо по-висока в групата с избор на селективна инвазивна стратегия в сравнение с тази, при която поведението включва ранна инвазивна стратегия. По всички останали показатели, включително и по процентното съотношение на пациенти, при които е наблюдавано някое от всички търсени благоприятни събития, обаче, двете групи пациенти не показват съществена разлика помежду си.

Времето да настъпване на MACE в рамките на първия месец след дехоспитализация е определено с помощта на Каплан-Майер криви – фигура 65.



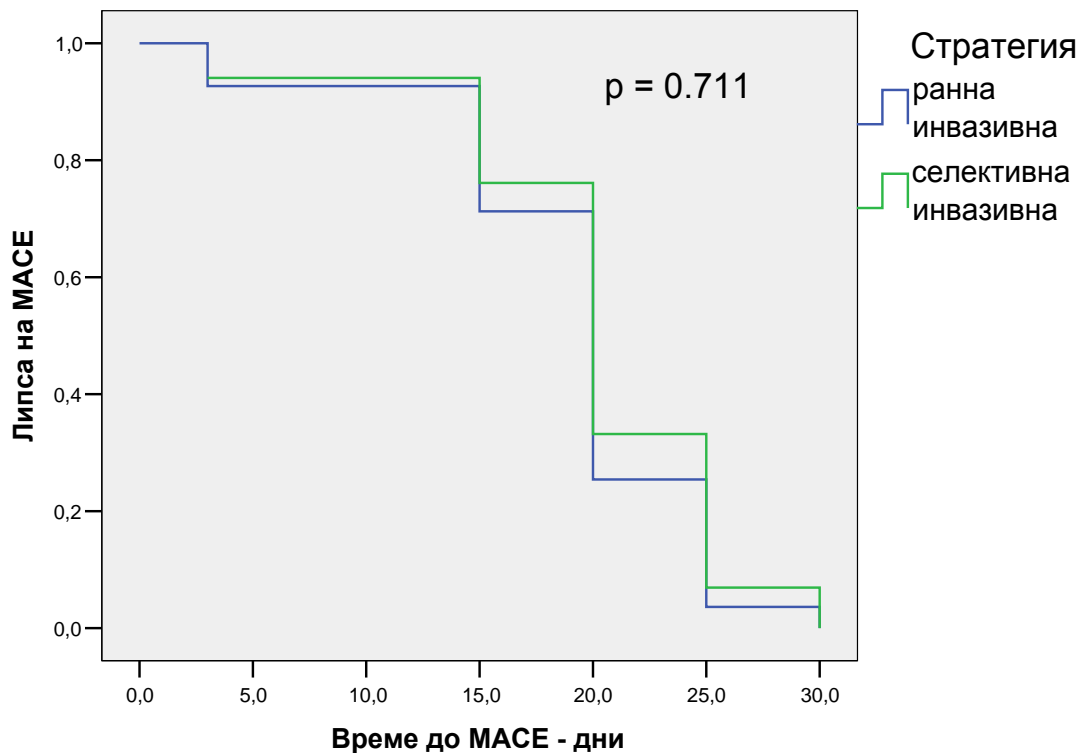
Фигура 65. Каплан-Майер криви за MACE до края на 30-тия ден при пациенти с нисък риск според избора на стратегия.

Въпреки че честотата на някои от неблагоприятните инциденти (рецидив на стенокардия) е по-висока при пациенти с избор на селективна инвазивна стратегия, времето до настъпване на нежелано събитие не се различава значимо между двете изследвани групи.

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

3.3.2.2.2. Дългосрочно проследяване

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



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

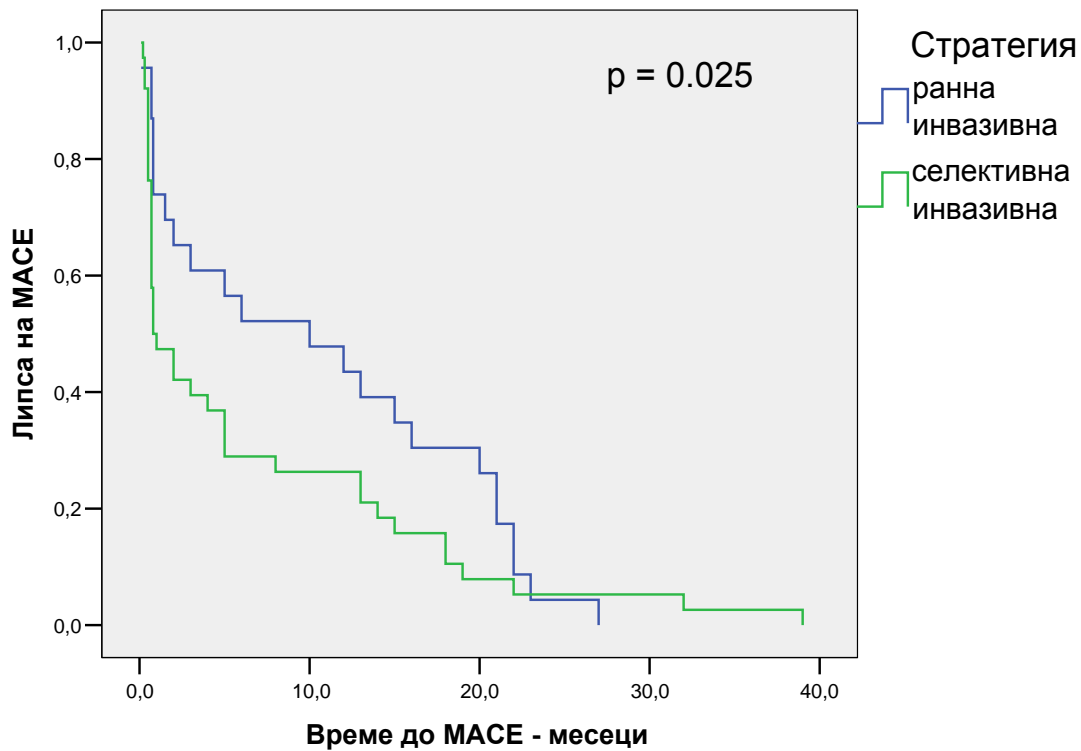
Таблица 40 показва, че не се наблюдава разлика в честотата на настъпване на нито един от компонентите на МАСЕ, а също и в общата честота на пациенти с МАСЕ, при сравнение между двете групи пациенти. Изключение прави единствено честота на миокардния инфаркт при дългосрочното проследяване – отчита се значимо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

Времето до настъпване на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие в рамките на дългосрочното проследяване на пациентите беше оценено с помощта на Каплан-Майер анализ – фигура 67. И въпреки че честотата на срещане на МАСЕ (с изключение на миокардния инфаркт) не се различава значимо между групите, то по времето до тяхното настъпване се отчита разлика, която отново е в полза на пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия – при тях нежеланите събития са значително по-отдалечени във времето в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия.

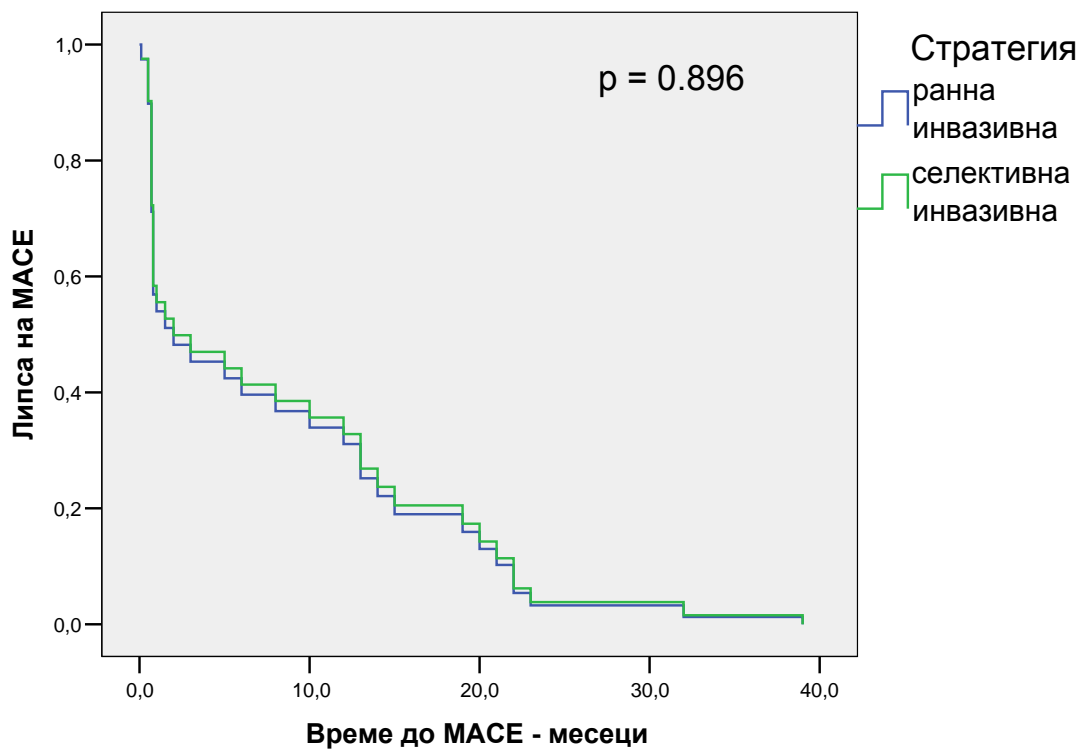
Таблица 40. Честота на MACE при пациенти с нисък риск до края на периода на проследяване според избора на стратегия

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

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



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



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

V. Дискусия

1. Анализ на цялата изследвана група

Пациентите с НАП / NSTEMI не са еднородна група, но въпреки това могат да се очертаят някои тенденции, като увеличаване на средната възраст сред групата с посочената диагноза, а също така и увеличение на съпътстващите заболявания, особено ЗД и ХБН (8).

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

Средната възраст на анализираниите пациенти е 63 години и приблизително 70% от тях са мъже, при средна продължителност на живота на мъжете в България 70 години (по данни актуални към 08.2011 година). Почти при всички болни е налице АХ, над 80% са с дислипидемия, честота на ЗД е близо 30%, ХБН е наблюдавана при 20% от изследваната група. Изчисленият среден GRACE score е 114, но висок риск от исхемични усложнения, дефиниран като $GRACE \geq 140$, е налице едва при 28 пациенти, или 16% от обхванатата популация.

В провежданите клинични проучвания обикновено средната възраст на включените пациенти, както и честотата на придружаващите заболявания, са по-ниски, отколкото в регистри и в реалната клинична практика (8). Това е така вероятно поради факта, че от рандомизираните клинични проучвания обикновено са изключвани високо-рисковите пациенти, при които ползата от определена терапия е неоспорима и рандомизацията би била не-етична.

В настоящата разработка също е налице известна предварителна селекция – както е споменато в раздел Материали и методи един от изключващите критерии е наличие на индикации за спешна PCI, като живото-застрашаващи аритмии – продължителна камерна тахикардия, камерно трептене и мъждене и / или клинични прояви на застойна СН или хемодинамична нестабилност (кардиогенен шок). При такива пациенти се провежда СКАГ и евентуално PCI в рамките на два часа от приемането – подход, който до известна степен наподобява подхода при STEMI.

Именно поради провеждането на много ранна инвазивна интервенция, болни с посочените характеристики не са включени в анализа на данни, който цели сравнението на ефективността на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия.

По литературни данни приблизително 20 до 30% от хоспитализираните с диагноза НАП / NSTEMI са с анамнеза за ЗД (8). Комбинираната честота на известен и новоустановен ЗД достига 37% според данни от регистри – Euro Heart Survey (17). По този показател (честота на ЗД) изследваните в настоящата разработка пациенти съответстват на групите, включени в международни рандомизирани клинични проучвания и регистри.

Бъбречната дисфункция е по-често срещащо се състояние в популацията с ОКС без ST елевация отколкото ЗД, но на нея като че ли, поне доскоро, се отделяше по-малко внимание. Приблизително 30-40% от болните с НАП /NSTEMI са с лабораторни данни за ХБН (8).

Определянето на серумната концентрация на креатинина не е достатъчно като метод за изключване (или приемане) наличието на ХБН, тъй като при по-ниско телесно тегло и в по-напреднала възраст (на фона на намалена мускулна маса) дори и при нормални серумни креатининови концентрации може да е налице бъбречна дисфункция. Препоръчваният метод за определяне на бъбречната функция е изчисление на гломералната филтрация с помощта на MDRD формулата, която включва пола и расата на пациента. В ежедневната клинична практика може да се използва и определянето на клирънса на креатинина по формулата на Cockcroft-Gault (8).

За определяне наличието на бъбречна дисфункция в настоящото изследване е използвана MDRD формулата. Според изчислената по този начин гломерулна филтрация ХБН е налице при около 20% от болните, което като стойност е по-ниско от очакваната честота (30-40%). Трудно е да се намери обяснение или логична причина за по-ниската честота на ХБН в изследваната популация; наблюдаваното съотношение би могло да се отдаде на случайността.

По отношение на използваната терапия, в най-общи линии (и при изключване на двойната антиагрегация – виж по-долу) тя отговаря на съвременните препоръки. Статини са използвани при над 85% от пациентите, ACE инхибитори и / или ангиотензин-рецепторни блокери – при близо 90%, Aspirin – при 95%, НМХ (epoxarin) – при 96%. Инхибитори на GP IIb/IIIa рецептора са прилагани в сравнително малка част от болните (9%) и то само по време на PCI. Това решение

(несъмнено продиктувано донякъде и от финансови съображения) напълно съответства с настоящите препоръки на Европейското кардиологично дружество за поведение при ОКС без ST елевация, където се настоява употребата на GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти да се сведе само до случаите на високо-рискова коронарна интервенция.

По отношение употребата на блокери на P2Y12 рецепторите, в анализирания група се наблюдават някои особености, на които трябва да се обърне внимание. От една страна едва 77% от пациентите приемат clopidogrel, което показва, че около една четвърт от болните с НАП / NSTEMI не са получили необходимото и препоръчвано лечение. Като се разгледа по внимателно изследваната група се вижда, че при болните, разпределени на ранна инвазивна стратегия, приложението на clopidogrel доближава 90%, докато при тези с избор на селективна инвазивна стратегия честота на прием е едва 68%. При по-нататъшен анализ (не е включен в основните резултати) се установява, че предимно пациентите, хоспитализирани в МБАЛ Казанлък, допринасят за ниската честота на прием на тиенопирин в групата с избор на селективна инвазивна стратегия. Всички болни в тази подгрупа (хоспитализирани в МБАЛ Казанлък) по презумция остават на селективна инвазивна стратегия. При тях по време на инициалната хоспитализация в повече от 40% от случаите не е прилаган clopidogrel. Медикаментът е включван преди или по време на повторната (вече планова) хоспитализация, в случаите, когато има такава, преди провеждане на СКАГ и PCI.

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

Втората особеност, свързана с приложение на инхибитори на P2Y12 рецептора, е свързана с факта, че единственият прилаган такъв инхибитор е clopidogrel. Както стана ясно след публикуването на резултатите от проучванията TRITON-TIMI 38 (183) и PLATO (184), prasugrel и ticagrelor са значително по-ефективни от clopidogrel по отношение намаление честотата на MACE. Тези резултати определиха и мястото на двата по-нови медикамента в препоръките на ESC от 2011 година за поведение при ОКС без ST елевация (8) – ticagrelor за всички пациенти, независимо от стратегията, и дори и при тези, които предварително са получавали clopidogrel; prasugrel при липса на предшестваща терапия с блокери на P2Y12 рецептора и при провеждане на PCI; clopidogrel само в случаите, когато ticagrelor или prasugrel не са достъпни. През по-голямата част от времето на провеждане на настоящата разработка, обаче, резултатите от споменатите две проучвания не бяха известни. Освен това липсата на регистрация на ticagrelor в България и високата цена на prasugrel определят много ниската честота на приложение на тези медикаменти, дори и към настоящия момент (края на 2011 година).

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

При така проведенния избор на стратегия инвазивно изследване е проведено при всички пациенти, разпределени на ранна инвазивна стратегия, и при 2/3 от пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия. От болните, при които е проведена СКАГ, 47% са със засягане само на един коронарен съд – едноклонова коронарна болест, а 27% са с многоклоново коронарно засягане. В сравнение с други проучвания в рамките на ОКС без ST елевация (66, 195) в настоящото изследване се наблюдава малко по-

висока честота на едноклонова коронарна болест, за сметка на по-рядкото срещане на многоклоново коронарно засягане.

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

Проследяването на пациентите в рамките на проведеното изследване е близо двугодишно – 22.8 ± 14 месеца. Този дълъг период на проследяване е едно от основните предимства на настоящата разбаботка. В сравнение с други проучвания, сравняващи инвазивна спрямо консервативна / селективно инвазивна стратегия, може да се каже, че периодът на проследяване е сравним, а в редица случаи дори значително по-дълъг от този при добре известните и често цитирани рандомизирани клинични проучвания. Така например в FRISC първоначалният период на проследяване е шест месеца (66, 195) и едва наскоро стават известни резултатите от пет-годишното проследяване (222); в ISAR-COOL (210) пациентите са следени само до края на първия месец; в TACTICS-TIMI 18 (214) и VINO (215) проследяването е за шест месеца; в RITA-3 основното проследяване е за една година (201), но има и допълнително проследяване до края на петата година (216).

Методът на проследяване е контролен преглед в края на първия месец след дехоспитализацията. По-нататъшното проследяване (а също и в случаите, когато контролният преглед не е осъществен) е телефонно анкетиране. С изключение на случаите, в които пациентът е починал (шест такива случая за периода на проследяване), телефонното интервю е провеждано лично с включеното в изследването лице. Телефонното анкетиране има някои недостатъци пред контролните визити (потенциален риск за непълно събиране на търсената информация), но от друга страна спестява много време и средства както за медицинската институция, така и за пациента. Поради факта, че описаните недостатъци на телефонното проследяване (възможност за непълно събиране на данни) засягат в еднаква степен болните, разпределени на ранна инвазивна стратегия и тези с избор на селективна инвазивна стратегия, се отчита като малко вероятно този начин на проследяване да повлияе крайните резултати.

При анализа и представянето на резултатите в рамките на проследяването всяко едно от нежеланите сърдечно-съдови събития (рецивид на стенокардия, повторна

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

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

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

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

рецидив на стенокардия и поредицата от събития го отвежда в крайна сметка до PCI, възприятието е като за едно неблагоприятно събитие.

Поради посоченото вече използване на различни комбинации от MACE при формиране на първична или вторични крайни цели в рандомизираните клинични проучвания, значително се затруднява сравнението на честота на настъпване на отделните неблагоприятни инциденти между настоящата разработка и известните клинични проучвания. В някои проучвания има данни за честотата на определени самостоятелни нежелани събития. Например в FRISC шест-месечната честота на МИ е съответно 7.8 и 10.1% за групите с ранна инвазивна стратегия и консервативна стратегия (66, 195), а на края на петата година на проследяването МИ е наблюдаван при съответно 12.9 и 17.7% от пациентите в двете групи (222). За проследената популация с ОКС без ST елевация в настоящото изследване честота на МИ за средно двугодишното проследяване е 7.9%, което е сравнимо (вероятно малко по-ниско) от наблюдаваната честота на това събитие в FRISC. Смъртността в същото проучване на края на петата година е приблизително 10%; за сравнение – двугодишната смъртност в настоящата разработка е 3.4%. Според мета-анализ на седем проучвания от 2005 година (220) 17-месечната смъртност при избор на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия е съответно 3.8 и 4.9%, което като стойност значително се доближава до установеното в настоящото изследване. Друг по-скорошен мета-анализ (218) показва честота на нефатални МИ при проследяване от две години 7.6 и 9.1%, съответно за групите с проведена ранна и селективна инвазивна стратегия (за сравнение: 7.9% честота на срещане на МИ за две години в настоящия анализ).

За двугодишния период на проследяване е наблюдавана относително висока честота на рецидив на стенокардия (36.5%), свързана почти винаги с повторна хоспитализация (35.4%) и в голям процент от случаите – с инвазивно изследване (30.9%) и коронарна интервенция (29.2%). Процентното съотношение на пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените неблагоприятни сърдечно-съдови събития, също е висок – 44%. Тези наблюдения потвърждават установената тенденция за голямото прогностично отражение на ОКС без елевация на ST сегмента. Напредналата възраст на тези пациенти и честото наличие на съпътстващи заболявания обуславят високата честота на MACE в тази група – изравняваща се, а в дългосрочен план и надвишаваща, тази при STEMI. Това от своя страна подчертава необходимостта от насочена вторична профилактика и системно проследяване на тази популация след инициалното събитие.

Изводи:

1. Значителна част от пациентите с ОКС без елевация на ST сегмента са в напреднала възраст и с множество придружаващи заболявания;
2. Двойната антиагрегантна терапия не е достатъчно широко застъпена в случаите, когато се провежда селективна инвазивна стратегия;
3. Изборът на стратегия в настоящата разработка е проведен по начин, приближаващ се в най-голяма степен до ежедневната клинична практика;
4. Настоящото проучване включва значителен период на проследяване на пациентите – средно две години, което е съпоставимо с проследяването в други големи рандомизирани клинични проучвания;
5. Честотата на срещане на неблагоприятни сърдечно-съдови събития при пациентите с НАП / NSTEMI в рамките на двугодишно проследяване е висока.

2. Сравнение на пациентите според избора на стратегия

При разпределението на пациентите на две основни групи известна част от изходните характеристики показват преобладаване в едната или втората група. Така например при болни с избор на ранна инвазивна стратегия, по-често се наблюдава дислипидемия и фамилна обремененост за ранна ИБС, при тях също са по-високи изходните стойности на СРК и Троп I и TIMI risk score – показатели, белег на по-висок риск в тази група. Предшествващ прием на Aspirin, обаче, е по-често срещан при пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия.

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

Описаното наблюдение може да се разглежда от две страни. Несъмнено по-добрата медикаментозна терапия в групата, при която е приложена ранна инвазивна стратегия, повлиява до известна степен прогнозата при тези пациенти. Това представлява един от недостатъците на проведеното проучване, комбинирайки прогностичното значение на ранната инвазивна стратегия (спрямо селективната такава) с това на по-правилно проведената фармакологична интервенция. Ефектът, обаче,

отново не е еднозначен, тъй като по-добрата медикаментозна терапия повлиява прогнозата, но също така и прави тази група по-малко рискова, намалявайки по този начин очакваните ползи от ранната инвазивна стратегия.

От друга страна, обаче, резултатите от настоящото изследване трябва да обърнат внимание на факта, че пациентите с ОКС без елевация на ST сегмента, при които не е планирана ранна инвазивна стратегия, често не получават адекватна терапия. Този факт е от голямо значение, тъй като, както за блокерите на P2Y12 рецептора, така и за бета-блокерите и ACE инхибиторите, съществуват убедителни доказателства, че подобряват прогнозата в популацията с НАП / NSTEMI (108-111, 124, 125, 177-180).

Друг аспект на терапията, по който двете групи се различават съществено по между си, е употребата на нитро-препарат – медикаменти от тази група са използвани значително по-често при болните, разпределени на селективна инвазивна стратегия. За разлика от споменатите по-рано различия в терапията, по-високата честота на приложение на нитрати при пациенти, оставени на селективна инвазивна стратегия, е очаквана, предвид опита за медикаментозна стабилизация в тази група. Малко вероятно е посочената разлика да има някакво прогностично значение.

Според броя на засегнатите коронарни артерии пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия показват по-високорисков профил, с по-голям процент на преобладаване на многоклоново коронарно засягане.

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

Проследяването при пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, е значително по-дълго от това в групата с избор на селективна инвазивна стратегия. Дългосрочното проследяване е едно от необходимите условия при оценка на ефективността на дадена терапевтична стратегия. Достигането на подобно проследяване, обаче, често е свързано с редица трудности. При анализа на данните от настоящото проучване можеше да се избира между два различни подхода: да се сравнят резултатите в двете групи при еднакъв период на проследяване, който да е по-кратък и

приравнен към периода на проследяване на пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия, или втория подход – да се представят резултатите за целия период на проследяване, независимо от разликите между групите. Избирайки втория подход, неминуемо се увеличава броя на наблюдаваните неблагоприятни сърдечно-съдови събития в групата с по-дългосрочно проследяване, а именно – тази с избор на ранна инвазивна стратегия. С цел да бъде отчетено коректно посоченото ограничение, при статистическия анализ е използвано не само сравнение на процентното съотношение на МАСЕ между двете групи, но също така и разликата във времето до настъпване на подобно нежелано събитие с помощта на Kaplan-Meuer криви на преживяемостта.

Ранното проследяване (до края на 30-ти ден) показва значимо по-ниска честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и коронарна интервенция (както и обща честота на случаи с МАСЕ) при пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия в сравнение с пациентите, останали на селективна инвазивна стратегия. Не се отчита разлика във времето до настъпване на МАСЕ между групите.

Трябва да се отбележи, че в настоящото изследване не е наблюдавана повишена честота на МИ в началния период на проследяване при използване на ранна инвазивна стратегия, както е описано в някои от клиничните проучвания, сравняващи ранната със селективна инвазивна стратегия (59, 66, 150, 213, 222). В случая, обаче, не е провеждано целенасочено и неколккратно изследване на маркери за миокардна некроза (МВ фракция на СРК) в периода след коронарната интервенция.

При дългосрочното проследяване пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, отново показват значимо по-ниска честота на рецидив на стенокардия, СКАГ и коронарна интервенция, а тук вече и на МИ, в сравнение с тези, останали на селективна инвазивна стратегия. Процентното съотношение на пациентите, при които е настъпило някое от търсените нежелани събития, не се различава между двете изследвани групи, но времето до настъпване на подобно събитие е много по-кратко, когато избраната стратегия е селективно инвазивна.

Сравнението на резултатите от проведеното изследване с тези от други клинични проучвания е до известна степен затруднено, поради различията в дизайна на проучванията, в рисковия профил на включените пациенти, разликите в антитромботичната терапия, дефиницията на първичните крайни точки, промените в терапията при инвазивните процедури (особено употребата на стентове и GP IIb/IIIa инхибитори), наблюдаваните разлики между отделните стратегии по отношение на честотата на реваскуларизациите и времето за извършването им.

Така например, честотата на извършените реваскуларизации и в двете групи в настоящата разработка е сравнително висока: 99% от пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, са реваскуларизирани и 65% от тези, при които избраната стратегия е селективно инвазивна. За сравнение, в проучването FRISC II честотата на реваскуларизация в двете изследвани групи е съответно 71% и 9% (213, 222), а в RITA-3 – съответно 44% и 10% (201, 216).

В най-общи линии проучванията, които сравняват различните инвазивни стратегии при пациенти с ОКС без ST елевация, могат да се разделят на две големи групи: проучвания, които сравняват ранната инвазивна стратегия спрямо консервативната / селективната инвазивна стратегия, и такива, при които сравнението е между ранната и отложената инвазивна стратегия. Към първата група се отнасят FRISC (213, 222), TRUCS (223), TACTICS-TIMI 18 (214), VINO (215), RITA-3 (201, 216) и ICTUS (227). Настоящото проучване също спада към тази група. Към втората категория клинични проучвания спадат ISAR-COOL (210) и ABOARD (224).

Ползата от реваскуларизацията в тези проучвания е трудно да бъде сравнена, а освен това съществува и тенденция тази полза да бъде подценявана в резултат на това, че немалък процент от пациентите преминават от рамото с консервативна /селективна инвазивна стратегия към това с ранна инвазивна стратегия (процентът варира между 28 и 58%). В най-общи линии, ползата от ранната инвазивна стратегия е толкова по-изразена, колкото е по-голяма разликата в степента на реваскуларизация между двете изследвани групи.

Различията в дизайна, крайните цели и резултатите на рандомизираните клинични проучвания правят много привлекателни данните от мета-анализи. Така например в мета-анализ на седем големи рандомизирани клинични проучвания (220) се установява, че ранната инвазивна стратегия намалява комбинираната крайна цел от смъртност и МИ, при статистически значимо понижение на честотата на МИ, в групата с ранна инвазивна стратегия в сравнение с тази, при която стратегията е селективно инвазивна. За сравнение, в настоящото проучване ранната инвазивна стратегия също повлиява честотата на МИ в дългосрочен план; комбинирани крайни цели не са използвани, но вероятно една комбинирана крайна точка от смъртност и МИ също би била значимо повлияна. В споменатия мета-анализ, обаче, се отчита едно ранно (вътреболнично) увеличение на риска от МИ при ранната инвазивна стратегия в сравнение със селективната инвазивна стратегия (220). Трябва да се отбележи също, че

четири от включените седем проучвания в мета-анализа значително отстъпват на съвременните тенденции за широка употреба на стентове по време на PCI.

Друг мета-анализ отново със седем, но по-съвременни клинични проучвания (235) потвърждава наличието на намалена честота на смъртност и МИ на фона на ранна инвазивна стратегия в сравнение със селективна такава при двугодишно проследяване, но без да се установява ранно увеличение на честотата на МИ при приложение на ранна инвазивна стратегия.

Тези данни са потвърдени от наскоро публикувания мета-анализ на проучванията FRISC-2, ICTUS и RITA-3, но този път при петгодишно проследяване (236). Авторите установяват, че ползите от ранната инвазивна стратегия са толкова по-изразени, колкото по-висок е рискът на пациента.

Така рутинната инвазивна стратегия придобива голяма подкрепа, но при подчертаване ролята на ранната стратификация на риска. Повдигнатият по-рано дебат относно наличието на едно първоначално повишение на риска от ранното приложение на инвазивно изследване и реваскуларизация постепенно отшумява с натрупването на убедителни доказателства за липса на подобен критичен период. Поредното подобно доказателство идва от мета-анализа на четири големи рандомизирани клинични проучвания: ABOARD, ELISA, ISAR-COOL и TIMACS (237). Този мета-анализ доказва, че ранното инвазивно изследване, последвано от реваскуларизация, в рамките на първите 24 часа след хоспитализация, е безопасно и превъзхожда отложеното инвазивно изследване по отношение на намалена честота на рецидив на стенокардия и по-кратък болничен престой. В съответствие с данните от последните проучвания и мета-анализ настоящото изследване показва, че ранната инвазивна стратегия е безопасна и не е свързана с повишена честота на вътреболнични (перипроцедурни) МИ.

Изводи:

1. Пациентите с ОКС без елевация на ST сегмента, при които не е планирана ранна инвазивна стратегия, често не получават адекватна терапия;

2. Ранното проследяване (до края на 30-ти ден) показва значимо по-ниска честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и коронарна интервенция (както и обща честота на случаи с MACE) при пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия в сравнение с пациентите, останали на селективна инвазивна стратегия;

3. Ранната инвазивна стратегия в настоящото проучване е безопасна и не е свързана с повишена честота МИ в началния период на проследяване;

4. При дългосрочното проследяване пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, показват значимо по-ниска честота на рецидив на стенокардия, СКАГ, коронарна интервенция и на МИ, в сравнение с тези, останали на селективна инвазивна стратегия;

5. Времето до настъпване на МАСЕ (периодът свободен от нежелани инциденти) е значително по-дълго при избор на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия.

3. Сравнение на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия в зависимост от наличието или липсата на захарен диабет

ЗД е наличен при 29% (52 пациенти) от изследваната група. Изходните характеристики на болните със ЗД, разпределени на ранна и на селективна инвазивна стратегия не се различават съществено, включително и по отношение на медикаментозната терапия, и по-специално – честотата на прием на clopidogrel. Пациентите без ЗД, разделени на подгрупи в зависимост от проведената стратегия, показват някои различия в изходните характеристики на групите, които в общи линии повтарят тези в общата популация – отделни показатели на по-висок риск при болните без ЗД, разпределени на ранна инвазивна стратегия, вероятно компенсирани в известна степен от по-правилната медикаментозна терапия (в случая значително по-висока честота на прием на clopidogrel) в тази група.

Уместно е да се отбележи, че специфичното медикаментозно лечение при наличие на ЗД е провеждано по преценка на лекуващия лекар, а при необходимост и според консултация с ендокринолог. В общи линии могат да се очертаят следните тенденции: 1. Терапията с метформин не е преустановявана за периода около инвазивното изследване и интервенция, което е в съответствие със съвременните насоки за поведение в тази група (8); 2. Инфузия с глюкоза-инсулин-калий не е прилагана при нито един от пациентите; 3. Лошият гликемичен контрол при постъпването на фона на предшестващ ЗД, или новооткрит ЗД със значително повишени стойности на серумната глюкоза, определя преминаване към приложение на бързо-действащ инсулин според стойностите на кръвната глюкоза в ранния болничен и

перипроцедурен период, като последващата терапия се определя след консултация с ендокринолог.

В периода на ранното проследяване на пациентите със ЗД и избор на ранна инвазивна стратегия се наблюдава отчетливо намаление на честотата на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и интервенция, както и общата честота на болните, при които е наблюдавано МАСЕ в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия. В действителност само един пациент (от проследени 22-ма със ЗД и проведена ранна инвазивна стратегия) претърпява МАСЕ в рамките на първия месец след дехоспитализацията.

При дългосрочното проследяване тенденцията се запазва – значително по-ниска честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция, и обща честота на МАСЕ при диабетичите с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с тези, при които стратегията е селективно инвазивна. Тук освен намаленото процентно съотношение на нежеланите сърдечно-съдови инциденти, ранната инвазивна стратегия е свързана и със значително удължаване на периода, свободен от МАСЕ.

Когато от общата група пациенти се изключат тези с наличие на ЗД, ранното проследяване не показва разлика както в честотата, така и във времето до настъпване на МАСЕ в зависимост от избора на стратегия.

При дългосрочното проследяване на болните без ЗД отново не се установява разлика в честотата на търсените неблагоприятни сърдечно-съдови събития в подгрупите с различен стратегически подход. Групата с избор на ранна инвазивна стратегия демонстрира все пак някакво предимство – времето до настъпване на МАСЕ в тази група е значително по-дълго в сравнение с групата с приложена селективна инвазивна стратегия. При провеждане на Кокс-регресионен анализ, обаче, се оказва, че по-краткото време до настъпване на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие при пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия спрямо тези с избор на ранна инвазивна стратегия, не се определя единствено и само от избора на поведение.

Наличието на ЗД представлява независим предсказващ фактор за смъртност и обща честота на МАСЕ при пациенти с ОКС без елевация на ST сегмента. Въпреки това според данни от регистри при диабетичите с ОКС по-рядко се прилага реваскуларизация под каквато и да е форма и по-рядко се изписват тиенопиридини или GP IIb/IIIa инхибитори (8). Настоящото изследване няма за цел да сравнява изходните характеристики, поведението и прогнозата между групите пациенти с или без ЗД – проведеното тук сравнение е по отношение на избора на стратегия като цяло и в

различни подгрупи, включително и според наличието на ЗД. Въпреки това от проведеня анализ може да се установи, че при диабетичите медикаментозната терапия е в по-голяма степен близка до оптималната (по-висока честота на използване на тиенопиридини), независимо от избора на стратегия, в сравнение с групата без ЗД – тук честотата на приложение на clopidogrel при избор на селективна инвазивна стратегия е едва 60%.

Пациентите със ЗД представляват група с повишен сърдечно-съдов риск. Според ръководството на Европейското Кардиологично Дружество за поведение при ОКС без елевация на ST сегмента от 2011 година, наличието на ЗД на фона на НАП / NSTEMI налага провеждането на инвазивно изследване и евентуално реваскуларизация в рамките на първите 72 часа след хоспитализация дори и при липсата на динамика в ST сегмента или позитивиране на маркерите за миокардна некроза (8). Тези препоръки са на базата на резултатите от редица клинични проучвания, които показват значителна редукция на риска при диабетичите, свързано с приложението на ранна инвазивна стратегия. Така например проучването TACTICS-TIMI 18 (214) демонстрира изразена полза от ранната инвазивна стратегия при болни със ЗД, като посочените ползи са изразени в значително по-висока степен при диабетичите в сравнение с пациентите без ЗД.

Напълно в съгласие с цитираните проучвания, настоящото изследване намира изразена полза от приложението на ранна инвазивна стратегия при пациентите със ЗД, както в рамките на първия месец след изписването, така и при дългосрочно проследяване. В групата без ЗД ранната инвазивна стратегия не показва предимство пред селективната инвазивна стратегия. Това още веднъж подчертава необходимостта от стратификация на риска при пациентите с ОКС без елевация на ST сегмента и определяне на терапевтичното поведение именно на базата на тази ранна рискова оценка.

Уместно е да се обърне внимание на следната особеност: въпреки препоръките за използване на DES при реваскуларизация на пациенти със ЗД (8), честотата на употреба на подобни стентове в настоящата разработка е твърде ниска (под 2%).

Изводи:

1. В хода на ранното и дългосрочното проследяване на пациентите със ЗД, разпределени на ранна инвазивна стратегия се наблюдава значително по-ниска честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция, и обща

честота на MACE в сравнение с диабетците, при които стратегията е селективно инвазивна;

2. Ранната инвазивна стратегия на фона на наличието на ЗД е свързана и със значително удължаване на периода, свободен от MACE;

3. В групата без ЗД ранната инвазивна стратегия не показва предимство пред селективната инвазивна стратегия.

4. Сравнение на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия в зависимост от наличието или липсата на хронична бъбречна недостатъчност

При близо 20% от изследваната група е налице БН, което като стойност е по-ниско от очакваната честота на пациенти с ХБН според клинични проучвания и регистри – 30-40% (8). За определяне на бъбречната функция е използвана MDRD формулата за изчисление на гломерулната филтрация, с което се избягват редица неточности, свързани с класифициране на БН според стойностите креатинина, а именно – подценяване на степента на бъбречна дисфункция при напреднала възраст и при ниско телесно тегло. За целите на настоящото проучване и по модел на други провеждани до момента рандомизирани клинични проучвания, като критерии за разпределение на пациентите към групата с наличие на бъбречна дисфункция е използвана стойност на гломерулната филтрация $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. По този начин в посочената група попадат болни с умерена и напреднала БН, докато тези с лекостепенна БН ($\text{eGFR } 60\text{-}90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) се разглеждат съвместно с останалата част от изследваната популация без ХБН. Използваната до момента (и в настоящото проучване) разделителна стойност за гломерулната филтрация от $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ вероятно е свързана с наблюдаваното значително повишение на честотата на MACE при пациентите със стойности за $\text{eGFR } < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

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

При пациентите с ХБН, разпределени на ранна и на селективна инвазивна стратегия, не се наблюдават изразени различия по отношение на изходните характеристики, включително и що се отнася до медикаментозната терапия, като честотата на прием на clopidogrel е сравнително висока (съответно 90 и 87%) и не се различава значимо между групите. Последното още веднъж потвърждава тенденцията, наблюдавана при сравнение на стратегиите в подгрупите с или без наличие на ЗД – по-високорисковите пациенти (наличие на ЗД или ХБН) е по-вероятно да получат оптимална антиагрегантна терапия.

Групите без БН с избор на ранна или селективна инвазивна стратегия се отличават помежду си по отношение на редица от изходните характеристики, без отново да може да бъде посочена еднозначно определена група с по-висок сърдечно-съдов риск. Приложението на clopidogrel е значително по-високо при пациентите без БН, разпределени на ранна инвазивна стратегия, в сравнение с тези, при които стратегията е селективно инвазивна.

При проследяване в групата с БН се наблюдава понижена честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и обща честота на MACE при избор на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия, както в рамките на първия месец след дехоспитализация, така и в дългосрочен план. Освен това ранната инвазивна стратегия е свързана и със значително удължаване на интервала от време, свободен от MACE, в сравнение със селективната инвазивна стратегия, като тази зависимост запазва и дори засилва своята статистическа значимост при отчитане влиянието на различни потенциално определящи фактори върху времето до настъпване на неблагоприятните сърдечно-съдови събития.

В групата без БН разпределението на пациентите към различни терапевтични стратегии не повлиява честота на настъпване на MACE при краткосрочно и дългосрочно проследяване, а също така не оказва влияние и върху времето до настъпване на нежелано сърдечно-съдово събитие. Изключение прави единствено честота на рецидив на стенокардия, която в рамките на първия месец след изписването е по-висока при избор на селективна (спрямо ранна) инвазивна стратегия.

Бъбречната дисфункция при пациенти с ОКС без елевация на ST сегмента представлява независим предсказващ фактор за смъртност както в краткосрочен, така и в дългосрочен план. Стойностите на серумния креатинин участват като фактор при изчислението на риска от исхемични усложнения в основния препоръчан за употреба модел за оценка на риска – GRACE (8). Въпреки високо-рисковия си профил

пациентите с ХБН често не получават оптимална терапия, съобразена с добрата клинична практика (8). Едно от обясненията за това прекалено предпазливо отношение към тази група болни вероятно е повишеният риск от кървене, присъщ на пациентите с ХБН – в най-често използвания модел за оценка на риска от кървене, CRUSADE, като независим предсказващ фактор участва клирънса на креатинина.

Данни за ефективността на инвазивната стратегия по отношение редукция на честотата на неблагоприятните сърдечно-съдови събития при болни с ОКС без елевация на ST сегмента и ХБН не са достъпни, тъй като голяма част от проучванията за ефекта от реваскуларизация на фона на НАП / NSTEMI изключват пациенти с ХБН. По данни на регистри и поданализи на клинични проучвания при ОКС без ST елевация ранната инвазивна стратегия подобрява прогнозата при наличие на умерена и напреднала БН, като ефектът в последния случай не е така отчетлив (8).

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

Изводи:

1. При пациентите с БН се наблюдава понижена честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и обща честота на MACE при избор на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия, както в рамките на първия месец след дехоспитализация, така и в дългосрочен план;

2. Ранната инвазивна стратегия при наличие на ХБН е свързана със значително удължаване на интервала от време, свободен от MACE, в сравнение със селективната инвазивна стратегия;

3. В групата без БН разпределението на пациентите към различни терапевтични стратегии не повлиява честота на настъпване на MACE при краткосрочно и дългосрочно проследяване, а също така не оказва влияние и върху времето до настъпване на нежелано сърдечно-съдово събитие.

5. Сравнение на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия в групи с различен рисков профил

Оценката на риска е направена на базата на модела GRACE (15, 16, 63, 64), както се препоръчва в настоящото ръководство за поведение при ОКС без ST елевация (8). Изчислението е на базата на изходните характеристики на пациента и освен конкретна цифрова стойност калкулаторът позволява определянето на вероятността за смърт и комбинираната вероятност за смърт и МИ по време на вътреболничния период и за първите шест месеца след дехоспитализация.

За целите на настоящото изследване са оформени две групи – пациентите с $GRACE \geq 140$ оформят групата с висок риск (28 пациенти), а останалите 150 болни – групата с нисък риск (означен в рамките на настоящото изложение като нисък риск). Реално последната група обединява пациенти с умерено висок риск ($GRACE 109-140$) и такива с нисък риск – при $GRACE \leq 108$.

Двете така дефинирани групи не са сравнявани помежду си (подобно сравнение не е сред целите на настоящото изследване, а освен това би било статистически некоректно, поради значително различаващата се численост в групите). Сравнен в случая е ефекта от приложението на ранна или селективна инвазивна стратегия във всяка една от групите, определени според рисковия профил.

Пациентите с висок риск, допълнително разделени според приложената стратегия, не показват съществени различия помежду си по отношение на изходните характеристики. Медикаментозната терапия също не се отличава в зависимост от избора на стратегия в тази високо-рискова популация. Последното наблюдение отново потвърждава тенденцията, установена при разглеждане на подгрупите болни със ЗД или с ХБН – при пациентите с по-висок сърдечно-съдов риск вероятността за прилагане на оптимална терапия е по-голяма.

В групата с нисък риск се наблюдават различия в по-голям брой от изходните показатели между подгрупите с избор на ранна или селективна инвазивна стратегия, без, обаче, да може да се определи еднозначно една от двете сравнявани групи като по-високорискова. Приемът на инхибитор на P2Y12 рецептора отново е значително по-висок при пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия спрямо тези, при които стратегия е селективно инвазивна (92 спрямо 63%).

При болните с висок риск отчетливо се проявяват ползите от приложението на ранна инвазивна стратегия спрямо селективната такава. Ранната инвазивна стратегия е свързана със значително намаление на честотата на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и обща честота на пациенти, при които е наблюдавано МАСЕ, както в рамките на първия месец след дехоспитализация, така и при дългосрочно проследяване. Заслужава да се отбележи, че в първите 30 дни след изписване при нито един от болните с висок риск и проведена ранна инвазивна стратегия не е наблюдавано МАСЕ, в сравнение с 10 пациенти (83%) от групата с висок риск и селективна инвазивна стратегия.

Времето до настъпване на МАСЕ също показва значителна разлика между групите, дори и след отчитане влиянието на различни потенциално определящи фактори – изборът на ранна инвазивна стратегия при високо-рисковите пациенти е свързан със значително удължаване на периода, свободен от МАСЕ в сравнение с разпределението на селективна инвазивна стратегия.

В рамките на краткосрочното проследяване в групата с нисък риск единствената отчетена полза от приложението на ранна инвазивна стратегия е намалението на честотата на рецидив на стенокардия. При дългосрочно проследяване се наблюдава понижена честота на МИ в подгрупата с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с тази, при която стратегията е селективно инвазивна, а също така и удължаване на времето до настъпване на което и да е МАСЕ, отново в полза на ранната инвазивна стратегия.

Резултатите от настоящия анализ са в съответствие с тези от проучването TIMACS (238) – ключово проучване по отношение сравнението на ранната и отложената инвазивна стратегия при пациенти с различен рисков профил. В TIMACS се установява значителна редукция на честотата на МАСЕ при болни с GRACE > 140 при приложение на ранна спрямо отложена инвазивна стратегия, докато в групата с понискорисков профил изборът на стратегия не оказва влияние върху честотата на нежеланите сърдечно-съдови събития. Трябва да се отбележи, обаче, че дизайнът на TIMACS се различава от този на настоящото проучване – TIMACS сравнява ранна спрямо отложена инвазивна стратегия (т.е. инвазивно изследване и евентуално интервенция е проведена при всички пациенти, като разликата е само във времето до провеждане), докато целта на проведения тук анализ е сравнението на ранната инвазивна стратегия спрямо селективната инвазивна стратегия (като в последната група

една част от болните не провеждат инвазивно изследване и остават на консервативно поведение).

Резултатите от TIMACS (238), TACTICS-TIMI 18 (214) и някои мета-анализи (218) дават основание в ръководството за поведение при ОКС без елевация на ST сегмента от 2011 година при пациентите с висок риск ($GRACE > 140$) инвазивно изследване в рамките на първите 24 часа след хоспитализация да се препоръчва като клас I индикация (8).

Изводи:

1. При пациентите с висок риск се наблюдава значително намаление на честотата на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и обща честота на MACE, в рамките на краткосрочното и дългосрочно проследяване, свързано с приложение на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия;

2. Времето до настъпване на MACE при високо-рисковите пациенти е значително по-дълго, когато избраната стратегия е ранна инвазивна;

3. В групата с по-нисък риск ранната инвазивна стратегия е свързана с намалена честота на рецидив на стенокардия при ранно проследяване, понижена честота на МИ в дългосрочен план и удължаване на времето до настъпване на MACE, в сравнение със селективната инвазивна стратегия.

VI. Изводи

1. Честотата на срещане на неблагоприятни сърдечно-съдови събития при пациентите с ОКС без елевация на ST сегмента в рамките на двугодишно проследяване е висока;
2. При пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, се наблюдава значително по-ниска честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и коронарна интервенция (както и обща честота на случаи с MACE) в рамките на първия месец след дехоспитализация в сравнение с пациентите, останали на селективна инвазивна стратегия;
3. При дългосрочното проследяване пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия, показват значимо по-ниска честота на рецидив на стенокардия, СКАГ, коронарна интервенция и на МИ, в сравнение с тези, останали на селективна инвазивна стратегия;
4. Времето до настъпване на MACE (периодът свободен от нежелани инциденти) е значително по-дълго при избор на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия;
5. В хода на ранното и дългосрочното проследяване на пациентите със ЗД, разпределени на ранна инвазивна стратегия се наблюдава значително по-ниска честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция, и обща честота на MACE в сравнение с диабетичите, при които стратегията е селективно инвазивна. Ранната инвазивна стратегия на фона на наличието на ЗД е свързана и със значително удължаване на периода, свободен от MACE;
6. При пациентите с БН се наблюдава понижена честота на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и обща честота на MACE при избор на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия, както в рамките на първия месец след дехоспитализация, така и в дългосрочен план. Ранната инвазивна стратегия в тази група е свързана със значително удължаване на интервала от време, свободен от MACE, в сравнение със селективната инвазивна стратегия;
7. В групата болни с висок риск ($GRACE \geq 140$) се наблюдава значително намаление на честотата на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация,

СКАГ, интервенция и обща честота на MACE, в рамките на краткосрочното и дългосрочно проследяване, свързано с приложение на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия. Времето до настъпване на MACE при високо-рисквите пациенти е значително по-дълго, когато избраната стратегия е ранна инвазивна;

8. При липса на ЗД, БН или $GRACE \geq 140$ в най-общи линии разпределението на пациентите към различни терапевтични стратегии не повлиява значимо честота на настъпване на MACE при краткосрочно и дългосрочно проследяване, а също така не оказва влияние и върху времето до настъпване на нежелано сърдечно-съдово събитие.

Приноси на настоящото проучване:

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

Библиография:

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1498–1504.
2. Metha RH, Montoye CK, Gallogly M et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002; 287: 1269.
3. Gibbons RJ, Smith S, Antman E, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association clinical practice guidelines: Part I: Where do they come from? *Circulation* 2003; 107: 2979.
4. Gibbons RJ, Smith S, Antman E, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association clinical practice guidelines: Part II: Evolutionary changes in a continuous quality improvement project. *Circulation* 2003; 107:3101.
5. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. for the Northern New England Cardiovascular Disease Group: A regional Intervention to Improve the hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery *JAMA* 1996; 275: 841.
6. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:28–66.
7. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur H J* 2007: 1598-1660.
8. Hamm C, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2011, first published online August 26, 2011. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
9. Anderson J, Adams C, Antman E, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:1-157.
10. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation

- myocardial infarction (updating the 2007 guideline). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1920-59.
11. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21:1502-1513.
 12. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141:190–199.
 13. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004; 90:1004–1009.
 14. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post-discharge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291:2727–2733.
 15. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23:1177–1189.
 16. Hasdai D, Behar S, Boyko V, et al. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes – the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003; 24:1189–1194.
 17. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190–1201.
 18. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002; 9:1146–1155.
 19. Lev EI, Battler A, Behar S, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003; 91:224–227.
 20. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285:430–436.

21. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359:1805–1811.
22. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, et al. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986; 255:2774–2779.
23. Bata IR, Gregor RD, Eastwood BJ, et al. Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993—The Halifax County MONICA Project. *Can J Cardiol* 2000; 16:589–595.
24. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000; 21:1440–1449.
25. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, et al. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1571–1580.
26. van der Pal, de Bruin KM, Verkleij H, et al. The incidence of suspected myocardial infarction in Dutch general practice in the period 1978–1994. *Eur Heart J* 1998; 19:429–434.
27. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707–713.
28. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, et al. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998; 80:40–44.
29. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002; 143:205–216.
30. Braunwald's Heart disease 7th edition:2005, 924-928; 1243-1246
31. Reico-Mayoral A., Mason JC, Kaski JC, et al P. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *European Heart J* 2009; 30:1837-1843.
32. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AL, et al. Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: Evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:563.

33. Michell DL, Andrews KL, Woollard KJ, et al. Imaging leukocyte adhesion to the vascular endothelium at high intraluminal pressure. *J Vis Exp*. 2011 Aug 23;(54). pii: 3221. doi: 10.3791/3221.
34. Maggio AB, Farpour-Lambert NJ, Montecucco F, et al. Elevated E-selectin and diastolic blood pressure in diabetic children. *Eur J Clin Invest*. 2011 Aug 5. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02583.x.
35. Binder FP, Ernst B. E- and P-selectin: differences, similarities and implications for the design of P-selectin antagonists. *Chimia (Aarau)*. 2011; 65(4):210-3.
36. Xia ZY, Yang H, Qu HQ, et al. Expression of P-selectin, von Willebrand and endothelin-1 after carotid artery stenting. *Vasa*. 2011 May;40(3):199-204.
37. Wang Y, Wang X, Sun M, et al. NF- κ B activity-dependent P-selectin involved in ox-LDL-induced foam cell formation in U937 cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 411(3):543-8.
38. Sun G, Pan J, Liu K, et al. Molecular cloning and expression analysis of P-selectin glycoprotein ligand-1 from zebrafish (*Danio rerio*). *Fish Physiol Biochem*. 2011 Jul 14. [Epub ahead of print].
39. Westmuckett AD, Thacker KM, Moore KL. Tyrosine sulfation of native mouse Psgl-1 is required for optimal leukocyte rolling on P-selectin in vivo. *PLoS One*. 2011; 6(5):e20406.
40. Gao J, Zhang D, Yang X, et al. Lysophosphatidic Acid and Lovastatin Might Protect Kidney in Renal I/R Injury by Downregulating MCP-1 in Rat. *Ren Fail*. 2011; 33(8):805-10.
41. Gorący J, Gorący I, Safranow K, et al. Lack of Association of Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphisms with Angiographically Documented Coronary Artery Disease: Demonstration of Association with Hypertension in the Polish Population. *Arch Med Res*. 2011 Aug 11. [Epub ahead of print]
42. Yao K, Lu H, Huang R, Zhang S, et al. Changes of dendritic cells and fractalkine in type 2 diabetic patients with unstable angina pectoris: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 10:50.
43. Kanellakis P, Dinh TN, Agrotis A, et al. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells suppress cardiac fibrosis in the hypertensive heart. *J Hypertens*. 2011; 29(9):1820-8.
44. Maganto-García E, Tarrío ML, Grabié N, et al. Dynamic changes in regulatory T cells are linked to levels of diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*. 2011; 124(2):185-95.

45. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83:361–366.
46. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365–372.
47. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91:281–291.
48. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71:699–708.
49. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73:418–427.
50. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:287–291.
51. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315:983–989.
52. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106:804–808.
53. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349:769–771.
54. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417–424.
55. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the ‘vulnerable’ patient. *Circulation* 2004; 110:1926–1932.
56. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899–1906.
57. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with ‘normal’ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293:477–484.

58. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995; 92: 2058–2065.
59. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–1147.
60. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: Moving toward a multi-marker strategy. *Circulation* 2003; 108:250.
61. Siepmann DB, Mann NC, Hedges JR, et al. Association between prepayment systems and emergency medical services use among patients with acute chest discomfort syndrome. For the Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Study. *Ann Emerg Med*. 2000 Jun;35(6):573-8.
62. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med*. 2010; 20(3):90-5.
63. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333:1091.
64. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345–2353.
65. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835– 42.
66. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:561–568.
67. The PURSUIT trial investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1998, 339:436.
68. Nashef SAM, Roques F, Michel P et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(1):9–13.
69. Geissler HJ, Holzl P, Marohl S et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(4): 400–6.

70. Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y et al. Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(5):961–6.
71. Pitkanen O, Niskanen M, Rehnberg S et al. Intra-institutional prediction of outcome after cardiac surgery: comparison between a locally derived model and the EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(6):703–10.
72. Sergeant P, de Worm E, Meyns B et al. The challenge of departmental quality control in the reengineering towards off-pump coronary artery bypasses grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(3):538–43.
73. Morton K: What is the SYNTAX score and how should we use It? *Xience V*, 2009, 17:4-8.
74. Subherval S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119:1873-82.
75. Braunwald E: Unstable Angina: A classification. *Circulation* 80: 410, 1989
76. Hyde TA, French JK, Wong CK, et al. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999; 84:379–385
77. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997; 30:133–140.
78. Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:64–71.
79. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5:365–373.
80. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64:1087–1092.

81. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Personal Communication.
82. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–1542.
83. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460–1465.
84. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275–281.
85. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147:623–629.
86. Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110: 2342–2348.
87. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1440–1445.
88. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003; 349:1595–1604.
89. Cequeria MD et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic Imaging of the heart. *Circulation* 2002, 105: 539-42.
90. Amanullah AM, Lindvall K. PredischARGE exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992; 15:417–423.
91. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1053–1057.
92. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical

- variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993; 39:71–78.
93. Pastercamp G, Wensing PJW, Post MJ et al. Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation* 1995; 91: 1444-9.
 94. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD et al. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1791-8.
 95. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-88.
 96. Uren N, Yock P, Fitzgerald P. Intravascular Ultrasound image interpretation: Normal arteries, abnormal vessels, and atheroma types pre- and post-intervention. In Siegel R ed. *Intravascular Ultrasound Imaging in Coronary Artery Disease*. New York, Marcel Dekker, 1998, 19-37.
 97. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular Ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low-density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low-Density Lipoprotein Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 220.
 98. Mintz G, Maehara A, Bui A, et al. Multiple versus single coronary plaque ruptures detected by intravascular ultrasound in stable and unstable angina pectoris and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91:1333.
 99. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) Study Investigators. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*. 2010; 122(24):2545-50.
 100. Bouma BE, Tearney GL, Yabushita H, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2003; 89: 317-321.
 101. Tearney GL, Brezinski ME, Bopart SA, et al. Catheter-based optical imaging of a human coronary artery. *Circulation* 1996; 94:3013.
 102. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106: 1640-5.
 103. Tearney GL, Brezinski ME, Bouma BE, et al. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 1997; 276: 2037-9.

104. Tearney GL, Jang IK, Kang DH, et al. Porcine coronary artery imaging in vivo by optical coherence tomography. *Acta Cardiol* 2000; 55: 233-7.
105. Jang IK, Tearney GL, Bouma BE, et al. Visualization of tissue prolapsed between stent struts by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 104: 2754.
106. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 604-9.
107. Tearney GL, Waxman S, Shishkov M, et al: Three- dimensional Coronary artery Microscopy by Intracoronary Optical Frequency Domain Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2008; 1: 752-61.
108. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199–226.
109. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1:1225–1228.
110. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60:18A–25A.
111. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;260: 2259–2263.
112. Kaplan K, Davison R, Parker M, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51:694–698.
113. DePace NL, Herling IM, Kotler MN, et al. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982; 142:1806–1809.
114. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, et al. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982; 12:598–602. 1648 ESC Guidelines
115. Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1983; 67:276–282.

116. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41:5–9.
117. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187–1192.
118. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:1295-1297.
119. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomized placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355: 1751–1756.
120. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, et al. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:717–722.
121. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1305–1311.
122. Gibson RS, Young PM, Boden WE, et al. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol* 1987; 60:203–209.
123. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986; 57:899-906.
124. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368:581-8.
125. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:787-96.
126. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.

127. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
128. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:1814-21.
129. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. RALES Study Group. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
130. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. EPHEsus Study Group. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21.
131. Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006; 53:440-5.
132. Banach M, Rysz J, Goch A, et al. The role of trimetazidine after acute myocardial infarction. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6(4):282-91.
133. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1775-83.
134. Effects of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. *Lancet* 2002; 359&1269-75.
135. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-1111
136. Theroux P, Waters D, Qiu S, et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88:2045-8.
137. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336:827-830
138. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276:811-815.

139. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:1936–1942.
140. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:513S–548S.
141. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:188S–203S.
142. Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97:251–6.
143. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26(2):313-8.
144. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:
145. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330–5.
146. Cohen M, Theroux P, Borzak S, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002; 144:470–7.
147. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292:45–54.
148. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results

- of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100:1593–1601.
149. Collet JP, Montalescot G, Lison L, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103:658–63.
150. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRISC). *Circulation* 1997; 96:61–68.
151. The FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553–62.
152. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, et al. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003; 107:238–244.
153. Brilakis ES, de Lemos JA, Cannon CP, et al. Outcomes of patients with acute coronary syndrome and previous coronary artery bypass grafting (from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy [PROVE IT-TIMI 22] and the Aggrastat to Zocor [A to Z] trials). *Am J Cardiol.* 2008; 102(5):552-8.
154. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:55–64.
155. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292:89–96.
156. Zeymer U, Gitt A, Junger C, et al. Clinical benefit of enoxaparin in patients with high-risk acute coronary syndromes without ST elevations in clinical practice. *Am J Cardiol* 2006; 98:19–22.

157. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2183–2190.
158. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation* 2005; 111:1390–1397.
159. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1464–1476.
160. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(13):1519-30.
161. Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomized trials. *BMJ* 1996; 313:652–659.
162. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359: 294–302.
163. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 429–438.
164. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142:952–959.
165. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289:853–863.

166. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292:696–703.
167. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804–847.
168. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J* 2004; 148: 764–775.
169. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203–2216.
170. Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM. Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2006; 26:461–468.
171. Lubenow N, Greinacher A. Drugs for the prevention and treatment of thrombosis in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1:429–443.
172. Warkentin TE. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. *Thromb Res* 2003; 110:73–82.
173. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP, Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:204S–233S.
174. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105–1111.
175. Theroux P, Waters D, Qiu S, et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88:2045–2048.
176. Cairns JA, Singer J, Gent M, et al. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can J Cardiol* 1989; 5:239–246.

177. CAPRIE Steering Committee A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) *Lancet*. 1996; 348:1329–1339.
178. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The CURE study. *N Engl J Med*. 2001; 345:494–502.
179. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al, CREDO investigators Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:2411–2420.
180. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358:527–533.
181. Mehta SR, Bassand JP et al.; CURRENT-OASIS 7 Investigators: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930–942.
182. Price M., Berger P., Teirstein P. et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011; 305(11):1097-1105.
183. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001–15.
184. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045–57.
185. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342:d3527.
186. Mahaffey K.W., Wojdyla D.M., Carroll K., et al. Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2011; Published online before print June 27, 2011
187. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GP IIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353:227–31.

188. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189–198.
189. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002; 23:1441–1448.
190. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:2767–2771.
191. Labinaz M, Ho C, Banerjee S, et al. Meta-analysis of clinical efficacy and bleeding risk with intravenous glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol.* 2007; 23(12):963-70.
192. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003; 108:1664–1672.
193. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003; 108:1772–1778.
194. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 364(3):226-35.
195. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354:708–715.
196. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 2002; 106:309–312.
197. Srichai MB, Jaber WA, Prior DL, et al. Evaluating the benefits of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in heart failure at baseline in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147:84–90.
198. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-

- Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89:1545–56.
199. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:596–605.
 200. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:1785–92.
 201. RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350:461–8.
 202. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:436–43.
 203. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, et al. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: angiographic results from the PRISM-PLUS trial. *Circulation* 1999; 100:1609–15.
 204. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:447–52.
 205. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Qwave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100:1593–601.
 206. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349:1429–35.

207. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338:1498–505.
208. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100:2045–8.
209. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100:1602–8.
210. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593–9.
211. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 2001; 103:3019–41.
212. Stone PH, Thompson B, Zaret BL, et al. Factors associated with Failure of medical therapy in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: a TIMI III B database study. *Eur Heart J* 1999; 20:1084–93.
213. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multi-centre study. *Lancet* 1999; 354:708–15.
214. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879–87.
215. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002; 23:230–8.

216. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al. 5-year outcome of an Interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA3 randomized trial. *Lancet* 2005; 366:914–20.
217. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, et al. ICTUS Investigators. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(9):858-64.
218. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, et al. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intra-coronary stents improves survival in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004; 93:830 –5.
219. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, et al. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004815.
220. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:2908 –17.
221. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in Invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352:507–14.
222. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomized trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006; 368:998–1004.
223. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, et al. Treatment of refractory Unstable angina in geographically isolated areas without Cardiac Surgery - invasive vs. conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J* 2000; 21:1954–59.
224. Montalescot G, Cayla G., et al. Immediate vs Delayed Intervention for Acute Coronary Syndromes ABOARD trial. *JAMA* 2009; 302(9):947-954.
225. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353:1095–104.
226. Cannon CP. Revascularisation for everyone? *Eur Heart J* 2004; 25:1471–2.

227. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JGP, et al, for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non–ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007; 369:827–35.
228. Non–ST-elevation acute coronary syndromes (comment). *Lancet* 2007; 369:801–3.
229. The GUSTO Investigators An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction *N Engl J Med* 1993; 329:673-682.
230. Alderman EL, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI). *Coron Artery Dis.* 1992; 3:1189–1207.
231. Kinnear P, Gray C. *SPSS for Windows Made Simple*. East Sussex (UK): Psychology Press; 1997. p. 386.
232. Грънчарова Г, Христова П. *Медицинска статистика*. Издателски център “ВМИ - Плевен”, 2004.
233. Fisher L, van Belle G. *Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences*. New York: John Wiley & Sons, INC; 1993. p. 991.
234. Glantz SA. *Primer of biostatistics*. 4th ed. McGraw Hill, health professions division; 1999.
235. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1319-25.
236. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2435-45.
237. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2010; 32:32-40.
238. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al., TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 360(21):2165–217.