

УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ И  
СПЕШНА МЕДИЦИНА „Н. И. ПИРОГОВ“ ЕАД

КЛИНИКА ПО КАРДИОЛОГИЯ  
ОТДЕЛЕНИЕ ПО ИНВАЗИВНА КАРДИОЛОГИЯ

**Д-Р ИВАН ПЕТРОВ МАРТИНОВ**

**ПЕРИОПЕРАТИВЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ -  
КЛИНИЧНИ, ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

по научна специалност „Кардиология“

Научен ръководител:

Проф. д-р Мария Христова Миланова, д.м.н.

София, 2021 г.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>I.</b>	<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>7</b>
<b>II.</b>	<b>ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР</b> .....	<b>9</b>
<b>1.</b>	<b>ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ</b> .....	<b>9</b>
1.1.	Дефиниции и терминология.....	9
1.2.	Класификация на миокардния инфаркт според патологични и клинични характеристики.....	13
1.3.	Класификация на миокардния инфаркт според електрокардиографските промени.....	16
1.4.	Остър миокарден инфаркт със ST-елевация.....	17
1.5.	Еволюция в диагнозата и лечението на миокардния инфаркт.....	22
1.6.	Особености на логистиката и лечението.....	24
1.7.	Постпроцедурно стационарно лечение.....	30
1.8.	Ранна вторична профилактика и терапия за подобряване на прогнозата.....	32
1.9.	Резултати от въвеждането на международните ръководства.....	37
1.10.	Фактори, повлияващи риска и прогнозата на STEMI. Рискови груп.....	43
1.11.	Анемия и STEMI.....	52
1.12.	Вътреболничен STEMI.....	54
<b>2.</b>	<b>ПЕРИОПЕРАТИВЕН ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ</b> .....	<b>57</b>
2.1.	Значимост на проблема – честота на оперативните интервенции и на периперативните остри миокардни инфаркти.....	57
2.2.	Честота на сърдечно-съдовите усложнения при несърдечна хирургия.....	58
2.3.	Диагностика на ОМИ в периперативния период.....	60
2.4.	Патофизиологични механизми на периперативен ОМИ.....	62
2.5.	Рискови фактори и стратификация на риска от периперативен ОМИ.....	65
2.5.1.	Хирургични рискови фактори.....	65
2.5.2.	Хирургия и анемичен синдром.....	67
2.5.3.	Сърдечно-съдови рискови фактори.....	67
2.5.4.	Оценка на риска от периперативен ОМИ.....	70
2.5.5.	Скали за оценка на риска (рискови индекси).....	73
2.6.	Лечение на периперативен миокарден инфаркт.....	75

2.6.1. Интервенционално лечение на периперативния миокарден инфаркт.....	76
2.6.2. Медикаментозна терапия на периперативен миокарден инфаркт.....	77
III. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР.....	87
IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	89
V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	90
1. МАТЕРИАЛ (ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА).....	90
1.1. Основна и контролна група пациенти със STEMI и PPCI.....	90
1.2. Честота, вид и тежест на оперативните интервенции в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД.....	91
1.3. Критерии за включване и за изключване в проучването.....	91
1.4. Видове операции според спешността.....	93
1.5. Диагноза остър миокарден инфаркт.....	93
2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ.....	96
2.1. Рискови фактори.....	96
2.2. Кардиологично изследване.....	97
2.3. Клинико-лабораторни изследвания.....	97
2.4. Електрокардиография (ЕКГ).....	98
2.5. Ехокардиография.....	99
3. ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕТОДИ.....	100
3.1. Медикаментозна терапия.....	100
3.2. Интервенционални методи на диагностика и лечение.....	101
4. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ.....	104
VI. РЕЗУЛТАТИ.....	106
1. Сравнителен анализ на показатели е пол, възраст, рискови фактори на двете групи пациенти с ОМИ.....	106
2. Сравнителен анализ на клиничните показатели на двете групи пациенти със STEMI.....	108
3. Анализ на показателите, свързани с хирургичната интервенция на болните с периперативен STEMI.....	118
4. Анализ на зависимостите между Revised Cardiac Risk Index и усложненията в основната група пациенти с ПМИ.....	120

5.	Сравнителен анализ на показателите и зависимостите, свързани с анемията при двете изследваните групи .....	121
6.	Количествена оценка на факторите, влияещи върху риска за летален изход в основната група .....	125
7.	Количествена оценка и анализ на факторите, влияещи върху риска за летален изход в контролната група .....	134
8.	Сравнение на резултатите от бинарния логистичен регресионен анализ на двете изследвани групи .....	145
<b>VII.</b>	<b>ОБСЪЖДАНЕ</b> .....	<b>146</b>
1.	Честота на периперативните STEMI .....	146
2.	Рискови фактори за STEMI .....	147
3.	Клинични параметри .....	150
4.	Хемодинамични параметри .....	152
5.	Параметри на интервенционалните процедури .....	153
6.	Параметри, непосредствено свързани с хирургичните интервенции ...	157
6.1.	Анемия. Следоперативна анемия .....	158
6.2.	Revised Risk Score Index при периперативен STEMI .....	160
6.3.	Болничен престой .....	161
7.	Смъртност .....	161
7.1.	Фактори, влияещи върху риска за летален изход .....	162
<b>VIII.</b>	<b>ОБОБЩЕНИЕ</b> .....	<b>164</b>
<b>IX.</b>	<b>БОЛНИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПЕРИОПЕРАТИВЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ (STEMI)</b> .....	<b>166</b>
1.	Предоперативна оценка .....	166
2.	Периперативен период .....	167
3.	При възникване на коронарен инцидент .....	167
4.	Интервенционално лечение на периперативен STEMI .....	167
<b>X.</b>	<b>ИЗВОДИ</b> .....	<b>170</b>
<b>XI.</b>	<b>ПРИНОСИ</b> .....	<b>172</b>
<b>XII.</b>	<b>ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ПО ТЕМАТА</b> .....	<b>173</b>
	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	<b>174</b>
	<b>БИБЛИОГРАФИЯ</b> .....	<b>178</b>

## Списък на използваните съкращения

### Български език

<b>АН</b> –артериално налягане	<b>ОМИ</b> – остър миокарден инфаркт
<b>БА</b> – белодробна артерия	<b>ОМТ</b> – оптимална медикаментозна терапия
<b>ВСР</b> – водно-солеви разтвори	<b>ПМ</b> – предсърдно мъждене
<b>ВСС</b> – внезапна сърдечна смърт	<b>ПМИ</b> – периперативен миокарден инфаркт
<b>ДААТ</b> – двойната антиагрегантна терапия –	<b>ПОКС</b> – периперативен остър коронарен
<b>ДАРТ</b>	синдром
<b>ДК</b> – дясна камера	<b>ПСБ</b> – периферна-съдова болест
<b>ДЛП</b> – дислипидемия	<b>РПН</b> – ритъмни проводни нарушения
<b>ИМИ</b> – исхемичен мозъчен инсулт	<b>САН</b> – систолно артериално налягане
<b>КТ</b> или <b>КМ</b> – камерна тахикардия или	<b>САП</b> - стабилна ангина пекторис
камерно мъждене	<b>СКАГ</b> – Селективна коронарна ангиография
<b>ЛББ</b> – ляв бедрен блок	<b>СМИ</b> – спонтанен миокарден инфаркт
<b>ЛК</b> – лява камера	<b>СОКС</b> – спонтанен остър коронарен
<b>ЛКХ</b> – левокамерна хипертрофия	синдром
<b>МИ</b> – миокарден инфаркт	<b>ССЗ</b> – сърдечно-съдови заболявания
<b>МСБ</b> – мозъчно-съдова болест	<b>ССУ</b> – сърдечно-съдови усложнения
<b>НАП</b> - нестабилна ангина пекторис	<b>СЧ</b> – сърдечна честота
<b>НМХ</b> – нискомолекулярен Хепарин	<b>ТАРТ</b> – тройна анти тромбозна терапия
<b>НФХ</b> – нефракциониран Хепарин	<b>ТИА</b> – транзиторна исхемична атака
<b>ОИК</b> – Отделение по инвазивна кардиология	<b>ФИ</b> – фракция на изтласкване
<b>ОКС</b> - остър коронарен синдром	<b>ХАНК</b> – хронична артериална болест на
<b>ОЛСН</b> – остра левостранна сърдечна	крайниците
недостатъчност	<b>ЧД</b> – черен дроб

## Английски език

<b>ACB</b> – аортокоронарен байпас	<b>non-Q МИ</b> - миокарден инфаркт без патологичен Q зъбец
<b>ACS</b> – остър коронарен синдром	<b>No-reflow</b> – липсващ коронарен кръвоток
<b>ADP</b> – аденозиндифосфат	<b>NSTEMI</b> – миокарден инфаркт без ST-елевация
<b>AF</b> – предсърдно мъждене	<b>PAR-1</b> и <b>PAR-4</b> – protease-activated receptors
<b>BCC</b> – внезапна сърдечна смърт	<b>PCI</b> – перкутанна коронарна интервенция
<b>BMI</b> – body mass index	<b>POBA</b> – балонна ангиопластика
<b>BMS</b> – bare metal stents (непокрити „голи“ метални стентове)	<b>PPCI</b> – първична перкутанна коронарна интервенция
<b>CABG</b> – коронарна артериална байпас - хирургия (хирургична реваскуларизация)	<b>PPI</b> – инхибитори на протонна помпа
<b>CAD</b> – коронарна артериална болест	<b>PTCA</b> – перкутанна транслуминална ангиопластика
<b>CAS</b> – стентирание на каротидни артерии	<b>Q-МИ</b> – миокарден инфаркт с патологичен Q зъбец
<b>CEA</b> – каротидна ендартеректомия	<b>RBBB</b> – десен бедрен блок
<b>COX-1</b> – циклооксигеназа – 1 инхибитор	<b>Revised Cardiac Risk Index</b> – преработен сърдечен риск индекс (на Lee)
<b>CT</b> - компютърна томография	<b>SBT</b> - време симптом до балон
<b>cTn</b> – сърдечен тропонин	<b>Slow flow</b> – забавен коронарен кръвоток
<b>DES</b> – медикамент-излъчващи стентове	<b>STEMI</b> – миокарден инфаркт със ST-елевация
<b>EMS</b> – мрежа за спешна медицинска помощ	<b>STREAM</b> – Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction
<b>EVAR</b> – ендоваскуларно лечение на аортата	<b>TIMI flow</b> – TIMI кръвоток
<b>FFR</b> – fractional flow reserve (коронарен резерв)	<b>TTC</b> – triphenyltetrazolium chloride
<b>FMC</b> – първи медицински контакт	<b>TxA2</b> – тромбоксан A2
<b>GP IIb/IIIa</b> – рецептори на тромбоцитите	<b>UFH</b> – нефракциониран хепарин
<b>hsTn</b> – високочувствителен cTn	<b>URL</b> – горна референтна граница
<b>ICD</b> – имплантируем кардиовертер дефибрилатор	<b>VF</b> – камерно мъждене
<b>IVUS</b> – Intravascular Ultrasound Procedure (интраваскуларна ултразвукова диагностика)	<b>VT/VF</b> – камерна тахикардия / камерно мъждене
<b>LBVV</b> – ляв бедрен блок	<b>vWF</b> – vonWillebrand фактор
<b>LVEF</b> – левокамерна фракция на изтласкване	
<b>MACE</b> – големи сърдечно-съдови събития	

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Населението на света прогресивно застарява, поради удължаване продължителността на живота, особено в напредналите западни демокрации. Този факт се дължи на много фактори – икономически, здравни, демографски и други. Възрастното население е с нарастващ брой съпътстващи хронични заболявания – артериална хипертония, захарен диабет, онкологични заболявания, хронични белодробни болести и др. Сърдечно-съдовите болести са основна причина за болестност и смъртност в света.

Нараства и броят на хирургичните операции, който надхвърля 300 милиона годишно. Все по-често те се извършват на пациенти със сърдечни заболявания, които са на медикаментозна терапия след интервенционално или хирургично лечение. Въпреки това, има малко данни за поведението при две спешни състояния - остър коронарен синдром и спешна оперативна интервенция, свързани с противоположни от медицинска гледна точка състояния на тромбоза и кървене. На този етап са налични множество ретроспективни и проспективни популационни проучвания, които дават общата представа за заболеваемост и смъртност при съчетанието на сърдечни с хирургични заболявания. Разработени са алгоритми и скали за оценка на периоперативния сърдечен риск, но е оскъдна информацията по отношение на терапевтичното поведение, особено при спешните състояния. Поради интердисциплинарния характер на този проблем, на фона на свръх специализация в отделните медицински направления и липсата на общ поглед за комплексното лечение на пациентите се допускат много грешки, водещи до усложнения и прекомерно висока смъртност. В хирургичната общност все още има страх от периоперативно кървене при пациентите на антиагрегантна и/или антикоагулантна терапия. Периоперативно се преустановява поддържащата терапия на стентирани пациенти и се замества с антикоагуланти, което е доказано неефективно, но е широко разпространена практика. Има сериозна необходимост от големи рандомизирани проучвания в това отношение.

В интерес на добрата медицинска практика и на пациентите е важно да бъдат изяснени тези „сиви“ зони между хирургията и кардиологията, за да се постигат по-добри резултати в лечението и подобряване на прогнозата.

За това способства прогресът в медицината – въвеждането на нови миниинвазивни хирургични методики, които ограничават голямата хирургична травма,

замяната на много операции в съдовата хирургия с ендоваскуларни методи, с цел избягване на периперативни сърдечно-съдови усложнения, като основен рисков фактор за болестност и смъртност.

От друга страна е огромният прогрес и успехите в областта на интервенционалната кардиология. Първичната коронарна интервенция (PCI) и стентирание при острите коронарни синдроми (ОКС) е терапия на първи избор.

Разработиха се и се въведоха много инвазивни методи за интраваскуларна оценка на състоянието на коронарните артерии, както и за контрол на интервенциите чрез интраваскуларна ултразвукова диагностика (Intravascular Ultrasound Procedure - IVUS) или OCT (оптична кохерентна томография) преди и постпроцедурно. Оценката на коронарния резерв (Fractional flow reserve - FFR) позволява прецизиране на показанията за стентирание.

Въвеждането на новите генерации стентове, които са медикамент-излъчващи и с преимущества пред непокритите металните стентове по отношение на ограничаване на инстент рестенози и реинтервенции, на намаляване на честотата на стент-тромбозите и на продължителността на двойната антиагрегантна терапия (ДААТ), налага преразглеждане на препоръките за поведение при несърдечна хирургия след коронарно стентирание.

Настоящото проучване е стъпка напред в изясняването на рисковите фактори за възникване на периперативен остър коронарен синдром (ПОКС), особеностите на протичане, особеностите на интервенционалното лечение и прогнозата на пациентите с ОКС-STEMI, възникнал при хоспитализирани болни и в непосредствена връзка с проведена хирургична интервенция, т.н. периперативен коронарен синдром със ST елевация (ПОКС-STEMI). Данните са сравнени с тези на болни със спонтанен STEMI, възникнал в извънболнична обстановка.



## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

#### 1.1. Дефиниции и терминология

**Острият коронарен синдром (ОКС)** е събирателно понятие, включващо спектър от различни клинични състояния, обединени от сходствата в тяхната симптоматика и патофизиология, резултиращи в миокардна исхемия. Обикновено се причинява от руптура, фисура или ерозия на атеросклеротична коронарна плака, с насложена интракоронарна тромбоза, и е асоцииран с повишен риск от миоцитна некроза и сърдечно-съдова смърт [57].

Острият коронарен синдром включва клинични състояния като:

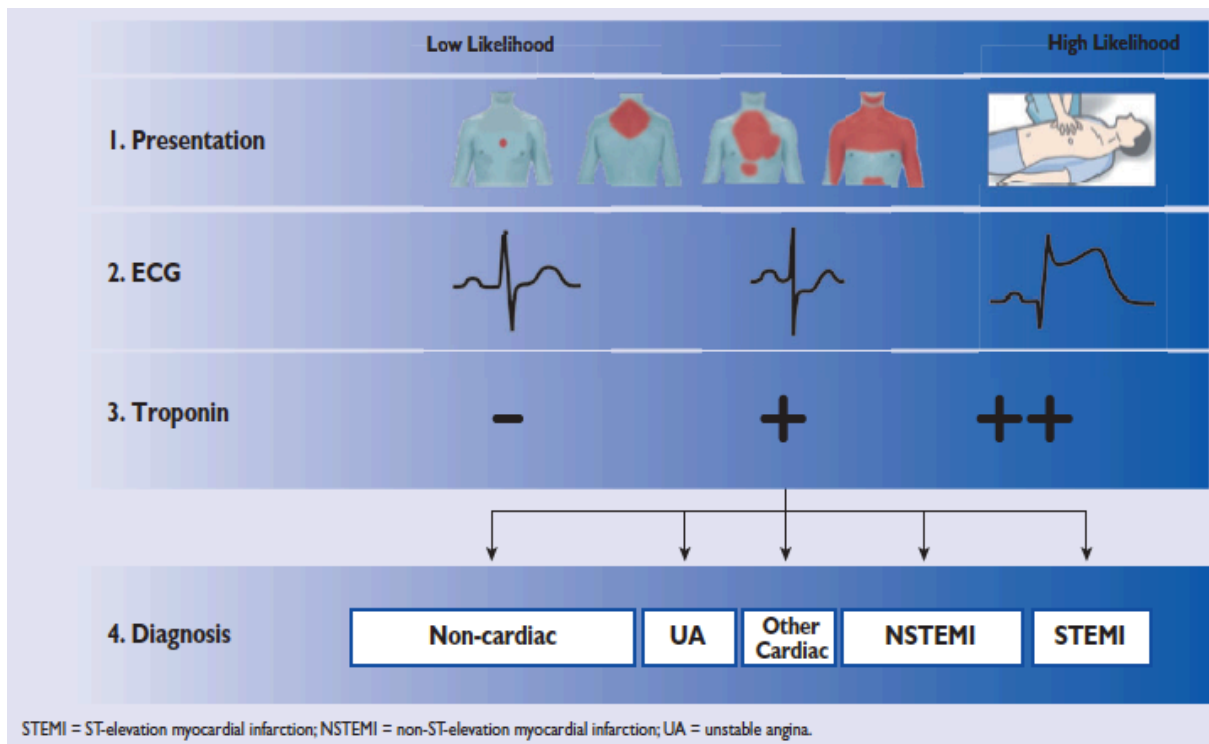
- нестабилната ангина пекторис (НАП),
- миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI) и
- миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI).

Диагнозата на отделните форми се поставя на базата на триадата:

1) Симптоматика – в типичните случаи това е гръдна болка, локализирана зад гръдната кост, ирадираща към лявата ръка, шията или гърба, придружена от богата вегетативна симптоматика. Атипичните клинични презентации включват задух, обща отпадналост и епигастрален дискомфорт, като всяка една от формите може да протича безсимптомно;

2) Електрокардиографски промени – елевация на ST-сегмента, депресия на ST-сегмента, отрицателни или бифазни Т-вълни, срив на R-зъбеца, патологични q-зъбци. Електрокардиограмата може да не показва никакви отклонения в условията на ОКС;

3) Биомаркери за миокардна некроза – към настоящият момент в диагностичния алгоритъм се използва тропонин (сTn) [275].



Фигура 1. Диференциална диагноза на пациентите с ОКС

**Нестабилната ангина пекторис (НАП)** обикновено се дължи на остра редукция на коронарния кръвоток, вследствие на неоклузивна коронарна тромбоза. Отличителна черта при НАП в сравнение на останалите две форми на ОКС, е лабораторната констелация, характеризираща се с ниво на сТn в референтни граници. Практически съществуват три клинични презентации на НАП: 1) ангина в покой или при минимално усилие; 2) новопоявила се ангина (поне клас III по CCS); 3) кресчендо ангина (предходно известна ангинозна симптоматика, която става по-честа и/или по-силна, и/или по-продължителна) [186]. Електрокардиограмата при тези пациенти може да включва целия спектър от изброени промени, включително ST-елевация, при условие, че е с продължителност <20 мин.

**Миокардният инфаркт (STEMI и NSTEMI)** се характеризира с изразена исхемия, водеща до миокардна увреда и покачване на диагностичните маркери. През годините са използвани различни дефиниции за миокардният инфаркт (**МИ**), което води до противоречия и неточности и поражда необходимостта от създаване на обща световна дефиниция за МИ. Първата дефиниция е създадена от СЗО през 50-те години на ХХ век (предимно на електрокардиографска основа), която в следващите десетилетия търпи неколкократно ревизии и корекции. Първата съвместна дефиниция на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Американския колеж по кардиология (ACC) е

създадена през 2000 г. (свързана с въвеждането на сърдечните биомаркери в практиката). Чрез използване на биохимичен и клиничен подход се приема, че **миокардно увреждане, открито чрез абнормни биомаркери за миокардна некроза в условията на остра миокардна исхемия, трябва да бъде обозначено като МИ** [150]. През 2007 г. работна група създава класификационна система с 5 отделни подгрупи на миокарден инфаркт [301], а в последващите години, с въвеждането на по-чувствителни биомаркери за миокардно увреждане, дефиницията е допълнително ревизирана.

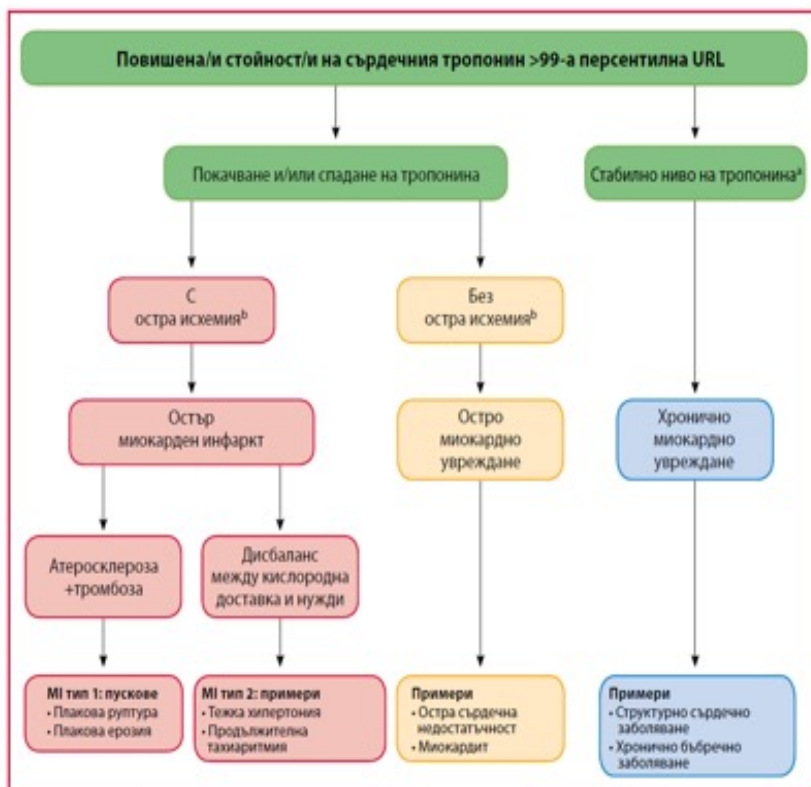
Последният консенсусен документ на ESC/ACC/AHA/WN, свързан с дефиницията на миокардния инфаркт е от 2018 г. Според него **терминът остър миокарден инфаркт** трябва да се използва, когато има остро миокардно увреждане с клинични данни за остра миокардна исхемия и покачване и/или спадане на стойностите на cTn при минимум една стойност над 99-и перцентил на горна референтна граница (URL) и наличие на поне една от следните особености: 1) Симптоми на миокардна исхемия; 2) Нови исхемични ECG промени; 3) Развитие на патологични Q зъбци; 4) Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел, съвместим с исхемична етиология; 5) Идентифициране на коронарен тромб чрез ангиография или аутопсия [149].

При така формулираната дефиниция, възниква въпросът „какво представлява остро миокардното увреждане“. Според същия консенсусен документ, терминът миокардното увреждане трябва да се използва, когато има данни за повишени стойности на сърдечен тропонин (cTn) при минимум една стойност над 99-и перцентил на горна референтна граница (URL).

Миокардното увреждане може да бъде остро – когато има покачване или понижаване на сърдечният тропонин (cTn)  $\geq 20\%$  и хронично – когато покачването или спадането на сърдечният тропонин (cTn)  $< 20\%$ . Причините за миокардното увреждане, освен исхемични, могат да бъдат и неисхемични [149].

<b>Миокардно увреждане дължащо се на остра миокардна исхемия</b>
Руптура на атеросклеротична плака с тромбоза.
<b>Миокардно увреждане свързано с остра миокардна исхемия дължаща се на дисбаланс кислородна доставка/нужди</b>
<i>Редуцирана миокардна перфузия, напр.</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коронарен артериален спазъм, микроваскуларна дисфункция</li> <li>• Коронарен емболизъм</li> <li>• Коронарна артериална дисекция</li> <li>• Продължителна брадиаритмия</li> <li>• Хипотония или шок</li> <li>• Дихателна недостатъчност</li> <li>• Тежка анемия</li> </ul>
<i>Повишени нужди на миокарда от кислород, напр.</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продължителна тахиаритмия</li> <li>• Тежка хипертония с или без левокамерна хипертрофия</li> </ul>
<b>Други причини за миокардно увреждане</b>
<i>Сърдечни състояния, вкл.</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сърдечна недостатъчност</li> <li>• Миокардит</li> <li>• Кардиомиопатия (всички видове)</li> <li>• Takotsubo синдром</li> <li>• Коронарна ревазулационна процедура</li> <li>• Сърдечна процедура различна от ревазуларизация</li> <li>• Катетърна аблация</li> <li>• Дефибрилационни шокове</li> <li>• Сърдечна контузия</li> </ul>
<i>Системни състояния, вкл.</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сепсис, инфекциозно заболяване</li> <li>• Хронично бъбречно заболяване</li> <li>• Инсулт, субарахноидален кръвоизлив</li> <li>• Белодробен емболизъм, пулмонална хипертония</li> <li>• Инфилтративни заболявания, напр. амилоидоза, саркоидоза</li> <li>• Химиотерапевтични средства</li> <li>• Критично болни пациенти</li> <li>• Изтощително усилие</li> </ul>

**Таблица 1. Причини за повишените стойности на сТп**



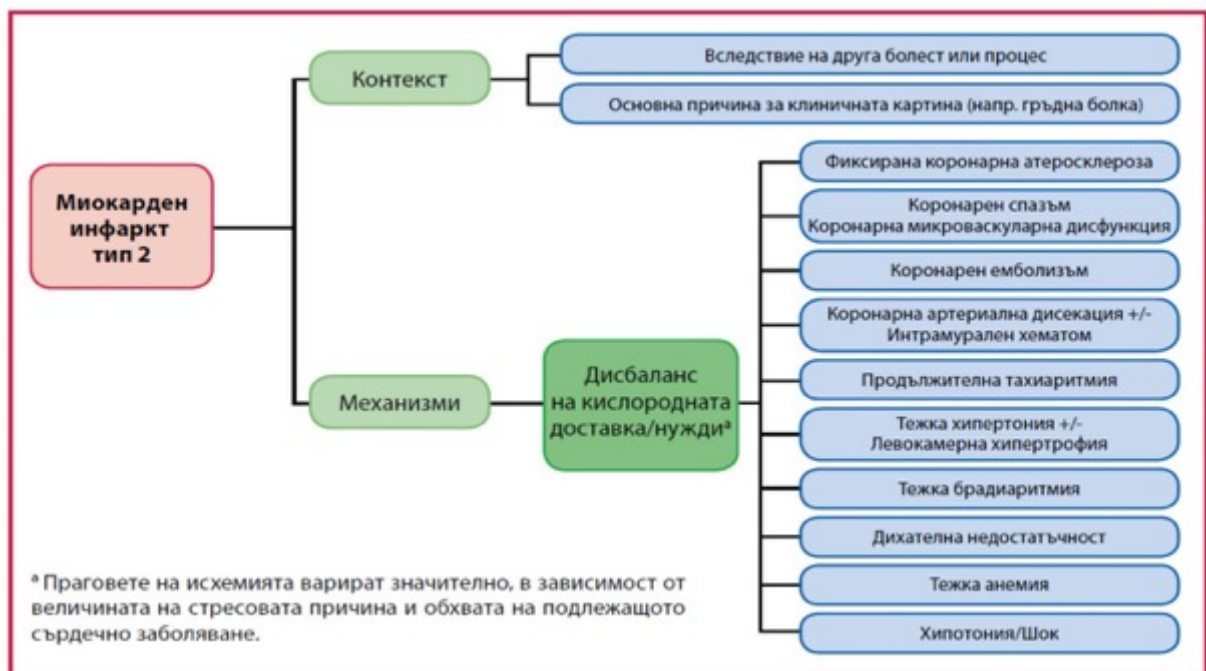
**Фигура 2. Интерпретация на миокардното увреждане**

В клиничната практика двете състояния миокарден инфаркт тип 2 и миокардно увреждане се срещат често и са свързани с неблагоприятен изход. При това е важно не само да се установи остро миокардно увреждане, а и да се верифицира наличието или липсата на съпътстваща миокардна исхемия (тип 1 или тип 2 МИ). Някои болестни състояния, локализирани от двете страни на диаграмата, например остра сърдечна недостатъчност, могат да настъпят в условията на остра миокардна исхемия [148].

## 1.2. Класификация на миокардния инфаркт според патологични и клинични характеристики - 5 различни типа миокарден инфаркт (МИ)

❖ При Тип 1 МИ патоанатомичния субстрат е атеротромбозна коронарна артериална болест (CAD), обикновено предизвикана от руптура на атеросклеротична плака (руптуриране или ерозиране). Критериите, които трябва да бъдат покрити, са: установяване на покачване и/или спадане на стойностите на cTn с минимум една стойност над 99-ия перцентил на URL и с наличие на поне една от следните особености: 1) Симптоми на остра миокардна исхемия; 2) Нови исхемични ECG промени; 3) Развитие на патологични Q зъбци; 4) Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел, съвместим с исхемична етиология; 5) Идентифициране на коронарен тромб чрез ангиография или аутопсия.

❖ При тип 2 МИ руптурата на атеросклеротична плака не е характерна находка, а патофизиологичната постановка е свързана с остро несъответствие между нуждите от кислород и доставката му.



Фигура 3. Миокарден инфаркт тип 2

Класифицирането на МИ като тип 2 при установяване на покачване и/или спадане на стойностите на cTn с минимум една стойност над 99-а перцентил URL и данни за дисбаланс между доставката и нуждите от кислород на миокарда, несвързан с коронарна тромбоза, задължително в съчетание с минимум една от следните особености:

1) Симптоми на остра миокардна исхемия; 2) Нови исхемични ECG промени;  
3) Развитие на патологични Q зъбци; 4) Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел съвместим с исхемична етиология.

В повечето проучвания се установява по-висока смъртност (близка и отдалечена) при пациенти с МИ тип 2, отколкото при пациенти с МИ тип 1, поради по-високата честота на коморбидни състояния. Коронарната атеросклероза (CAD) е честа находка при пациенти с МИ тип 2 избрани за коронарна ангиография. Такива пациенти са като цяло с по-лоша прогноза, отколкото тези без CAD [181, 192, 286]. Има нужда от проспективни оценки на значението на CAD при МИ тип 2 с използване на точни дефиниции и подход.

❖ **Тип 3 МИ** - по-особена група на МИ при пациенти, които са в сърдечна смърт със симптоматика на миокардна исхемия, с предполагаеми нови исхемични ECG промени или камерно мъждене, но починали преди да стане възможно вземането на кръвни проби за биомаркери или преди да е възможно да се потвърди повишение на сърдечните биомаркери или МИ е установен чрез аутопсия [248, 300, 301]. Реферирането на пациенти в тази група има единствено статистическо значение, за диференциране на фаталните случаи на МИ от общата група на внезапна сърдечна смърт (ВСС). В случаите на установяване на интракоронарен тромб при патологично изследване, МИ на пациент се класифицира като МИ тип 1.

❖ **Групата на тип 4 МИ** включва три подтипа, като общото между тях е, че всичките са свързани с перкутанна коронарна интервенция (ПКИ).

**При тип 4а** се изисква повишение на стойностите на сTn до повече от пет пъти над 99-а перцентил на URL при пациенти с нормални изходни стойности. При пациенти с повишен предпроцедурен сTn, при които нивата на сTn са стабилни (колебания  $\leq 20\%$ ) или спадат, следпроцедурният сTn трябва да се покачи с  $> 20\%$  до абсолютна стойност, надхвърляща петкратно увеличение на 99-а перцентил-на URL. Необходимо е да има и данни за нова миокардна исхемия, изразяваща се в ECG промени, съответна образна находка или процедурни усложнения (например коронарна дисекция, оклузия на голяма епикардна артерия или оклузия/тромб в страничния клон, прекъсване на колатералния кръвоток, забавяне на кръвотока (slow flow) или липса на възстановяване на кръвотока (no-reflow) или дистална емболизация. Други критерии, отговарящи на дефиницията за МИ тип 4а, независимо от стойностите на hs-cTn или сTn, са развитие

на патологични Q зъбци или аутопсионни данни за скорошен свързан с процедурата тромб във виновната артерия.

**Подтип 4b** представлява МИ, свързан със стент-тромбоза. Използват се критериите, валидни за тип 1 МИ, като от значение е да се отбележи времето на настъпването, спрямо ПКИ: 1) остра 0-24 ч; 2) подостра >24 часа до 30 дни; 3) късна >30 дни до 1 година; 4) много късна >1 година.

**Подтип 4с** - отделни случаи на МИ, при които при провеждане на ангиография, не се установява друго обяснение за инцидента, освен инстент рестеноза (в това число влизат и рестенозите след самостоятелна балонна ангиопластика), като се прилагат същите критерии, както при тип 1 МИ.

❖ **Тип 5 МИ** е друга особена група на МИ, който се среща във връзка с проведена хирургична реваскуларизация (CABG). Необходимостта от създаване на този критерий за диференцирането на „допустимата“ миокардна увреда от периперативния МИ е поради факта, че при немалък процент от пациентите след CABG се наблюдава миокардно увреждане (и съответно покачване на биомаркерите за сърдечна увреда), свързано с различни (а понякога и повече от един) механизми. Предпочитаният показател и тук е нивото на сТп. Креатинфосфокиназа МВ-фракция също е добър критерий, но е с по-ниска диагностична стойност от сТп.

Критериите за МИ тип 5 са: 1) при пациенти с нормални изходни стойности на сТп, с проведена CABG и  $\leq 48$  ч. след нея покачване на стойностите на следоперативния сТп  $> 10$  пъти спрямо 99-я перцентил URL; 2) при пациенти с предоперативно повишен сТп, при които нивата на сТп са стабилни (отклонения  $\leq 20\%$ ) или спадат, следоперативният сТп трябва да се покачи с  $> 20\%$ . 3) абсолютната следоперативна стойност, обаче, трябва все пак да бъде 10 пъти по-висока от 99-я перцентил URL. Допълнително е необходим и един от следните елементи: 1) развитие на нови патологични Q зъбци; 2) ангиографски документирана нова оклузия на графт или нова оклузия на нативна коронарна артерия; 3) образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел, съвместим с исхемична етиология; 4) изолираното развитие на нови патологични Q зъбци покрива критериите за МИ тип 5, ако стойностите на сТп са повишени и нарастват, но  $< 10$  пъти спрямо 99-я перцентил URL].

### **1.3. Класификация на миокардния инфаркт според електрокардиографските промени**

#### **❖STEMI и NSTEMI**

Миокардният инфаркт може да бъде класифициран като STEMI (при пациенти, развиващи нови ST-елевации в две съседни отвеждания или бедрен блок с исхемичен реполяризационен модел) и NSTEMI (при липса на споменатата ЕКГ находка).

Подобна диференциация на миокардният инфаркт е от особено практическо значение при вземането на терапевтични решения и е в основата за изготвяне на отделни ръководни линии за поведение [149].

#### **❖Q-МИ и non-Q МИ**

Миокардният инфаркт може да бъде класифициран като Q-МИ и non-Q МИ, в зависимост от наличието или липсата на патологични Q-зъбци. Последното подразделение няма значима роля при трактовката на острия МИ, но от друга страна, Q-зъбците свидетелстват за абнормна електрическа активност в съответната зона, а не са белег на необратима миокардна увреда. Независимо от това, наличието на Q-зъбци е свързано с по-лоша прогноза [288].

Електрокардиографските промени заемат основно място в диагностиката и последващото лечение на пациентите с МИ, особено за прецизиране на необходимостта от спешна реперфузия. Абнормната ЕКГ (включваща като понятие както различните ST-девиации, отклоненията в Т-вълната и QRS-комплекса) показва чувствителност от 76% и специфичност в 88% за установяването на остра миокардна исхемия [228].

ST-елевацията, от своя страна, е находката която е с най-висока специфичност за установяване на исхемична миокардна увреда (97% специфичност) [120]. Останалата палитра от ЕКГ абнормности значително отстъпват по показателя специфичност.

Освен това, е намерена тясна корелация между ангиографски установените оклузивни коронарни лезии и ЕКГ-данните за ST-елевация. Установено е, че обичайната ангиографска находка при NSTEMI е неоклузивната тромбоза, но е редно да се спомене, че при около 25% от NSTEMI се установява оклудирана инфарктна артерия [310].



## **1.4. Остър миокарден инфаркт със ST-елевация**

### **❖ Дефиниция**

В настоящия дисертационен труд използваме определението за миокарден инфаркт, според IV-тата универсална дефиниция.

Терминът остър миокарден инфаркт трябва да се използва, когато има остро миокардно увреждане с клинични данни за остра миокардна исхемия и данни за покачване и/или спадане на стойностите на cTn при минимум една стойност над 99-а перцентил на горна референтна граница (URL) и поне една от следните особености: • Симптоми на миокардна исхемия; • Нови исхемични ECG промени; • Развитие на патологични Q зъбци; • Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел съвместим с исхемична етиология; • Идентифициране на коронарен тромб с ангиография или аутопсия [149].

Обичайна практика е при пациенти с персистиращ гръден дискомфорт или други симптоми, съответстващи на исхемия и елевация на ST-сегмента в минимум две съседни отвеждания, с цел прилагане на спешни терапевтични стратегии, като например реперфузионна терапия, да се приеме наличие на STEMI [227].

### **❖ Епидемиология**

Исхемичната болест на сърцето е самостоятелна най-честа причина за смърт в цял свят, като честотата ѝ дори нараства. В Европа, обаче, през изминалите три десетилетия се наблюдава тенденция за намаляване на смъртността от исхемична болест на сърцето [223]. Исхемичната болест на сърцето е отговорна сега за почти 1.8 млн. смъртни случая годишно или 20% от всички случаи на смърт в Европа, макар и при големи вариации в честотата между отделните страни [302].

Относителната честота на STEMI намалява, а на NSTEMI се увеличава [246, 296].

Вероятно най-изчерпателният европейски регистър се води в Швеция, където годишната честота на STEMI е 58 на 100 000 през 2015 г. [282]. В други европейски страни годишната честота варира между 43 и 144 на 100 000 [155].

Подобно на тези данни, публикуваната коригирана честота в САЩ е намаляла от 133 на 100 000 през 1999 г. до 50 на 100 000 през 2008 г., докато честотата на NSTEMI остава една и съща или леко нараства [251]. Постоянна характеристика на STEMI е да бъде относително по-чест при по-млади, отколкото при по-възрастни хора и по-чест при мъже, отколкото при жени.

Смъртността при пациенти със STEMI се влияе от много фактори, сред които напреднала възраст, Killip клас, закъснение до прилагането на лечение, наличие на мрежа за спешна медицинска помощ (EMS), съобразена с изискванията при STEMI, избрана стратегия за лечение, анамнеза за преживян МИ, захарен диабет, бъбречна недостатъчност, брой на болните коронарни артерии и левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) [263].

Общият брой на смъртните случаи за година поради STEMI е спаднал значително в последните 30 години, но в последната декада се наблюдава стационаране [208]. Вътреболничната смъртност в САЩ е редуцирана от 18% през 1975 г. до 10% през 2006 г. [240], като по данни на American heart association (AHA) понастоящем вътреболничната смъртност е между 5 и 6% , а 1-годишната смъртност – между 7 и 18% [208, 277].

Freisinger и съавт. в голямо проучване в Германия за годините 2005, 2007 и 2009, установяват вътреболнична смъртност при STEMI съответно 11.2%, 11.9% и 12.2%, като сравняват резултатите от няколко големи двойно слепи, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания и регистри като TRITON-TIMI 38 (2.6%), MONICA/KORA (8.4%), френския регистър FAST-MI (3,4%), шведския SWEDHEART (4.9% за мъже и 10.4% за жени), британския MINAP: (5.8% мъже и 12.5% жени) и др. Заключение е, че когато в анализа са включени сравнително млади пациенти и съответно са изключени възрастни над 75 г., смъртността спада под 5%. Без селекция, реалната смъртност е близка до резултатите от проучването в Германия, т.е. вътреболничната смъртност е висока от тази при рандомизираните проучвания и в повечето регистри. При детайлен анализ на смъртността по възрастови групи, при пациентите на 65-70 години е над 10% [56].

В аржентинския STEMI регистър SCAR, публикуван през 2013 г., общата вътреболнична смъртност е 8%, а в подгрупата на възраст 61-70 г. е 9,6%.

За Европа тези проценти са съответно между 4 и 12% за вътреболничната смъртност, а отчетената 1-годишна смъртност сред пациенти със STEMI в ангиографски регистри е около 10% [55, 263].

За България, по данни на Националния център по здравна информация за 2012 г., най-голям брой от хоспитализираните случаи, поради сърдечно-съдови заболявания, се дължат на КАБ – 748,3 на 100 000 души от населението, като водеща причина за смъртност при тях е ОМИ - 91,2 на 100 000 души от населението [84].

Статистическите прогнози показват тенденция към увеличаване на заболяемостта от ОМИ в България – 200,57 през 2007 г., 208,3 през 2008 г., 216 през 2009 г., 223,8 през 2010 г. и 299,8 през 2015 година на 100 000 души от населението. Същевременно се наблюдава известна тенденция към понижаване на смъртността от ОМИ – 83,7 през 2007 г., 83,3 през 2008 г., 82,9 през 2009 г., 82,5 през 2010 г. и 68,3 през 2015 г. на 100 000 души от населението. Най-често засегнатата възрастова група е между 40-60 години.

Въпреки, че исхемичната болест на сърцето се развива средно 7–10 години по-късно при жените, отколкото при мъжете, МИ остава водеща причина за смърт при жените. Остър коронарен синдром (ОКС) се среща четири пъти по-често при мъже, отколкото при жени на възраст под 60 години, но след 75-годишна възраст жените преобладават сред пациентите [274]. При жените има тенденция към по-висока честота на нетипични симптоми, в някои регистри до 30% [187] и тенденция към по-късно представяне в сравнение с мъжете [203, 235]. По тази причина е важно да се поддържа висока степен на бдителност за МИ при жени с потенциални симптоми на исхемия. При жените се наблюдава и по-висок хеморагичен риск при PCI. Продължава и спорът дали клиничният изход е по-лош при жени, като няколко проучвания посочват, че по-неблагоприятният изход е свързан с по-късна възраст и повече коморбидности сред жените страдащи от миокарден инфаркт [232, 241, 274]. Някои проучвания показват, че при жените има тенденция към по-рядко извършване на интервенции и реперфузионна терапия, отколкото при мъжете [75, 241, 257], като една от задачите на последните препоръки за лечение на STEMI бе да акцентира върху липсата на полово специфичен подход в терапията.

#### **❖ Патофизиологични и патоанатомични особености**

##### **➤ Патофизиология на тромбообразуването**

Хемостазата съхранява интегритета на кръвта чрез балансиране на физиологичните процеси, които я поддържат в течно състояние при нормални условия, предпазват от ексцесивно кървене или артериална тромбоза при съдова увреда.

Повечето артериални тромбози се образуват вследствие руптура на атеросклеротична плака, тъй като се освобождават тромбогенни материали от ядрото на плаката в контакт с кръвта. Това предизвиква тромбоцитната агрегация, образуването на фибрин и формирането на богат на тромбоцити тромб с временно или перманентно прекъсване на кръвотока [175]. Артериалните и венозните тромби съдържат тромбоцити

и фибрин, но в различни пропорции. Артериалните тромби са богати на тромбоцити, заради високият shear stress на увредените артерии, докато венозните тромби, поради ниският shear stress, съдържат малко тромбоцити и основно фибрин и еритроцити. Поради доминирането на тромбоцитите артериалните изглеждат бели тромби, докато венозните, поради наличието на еритроцити – червени тромби.

Тромбоцитите са формени елементи на кръвта, които се образуват при фрагментацията на мегакариоцитите в костният мозък. Представяват безядрени клетки с ограничен капацитет за синтез на протеини. Синтезът им се регулира от тромбопоетина (гликопротеин, секретирани в черният дроб и бъбреците), като плазменият им живот е 7-10 дни [244]. Три основни процеса са свързани с осъществяването на функцията им и формирането на тромба – адхезия, активация и агрегация. **Адхезията** се изразява в прикрепяне към експресирания колаген и фактора на vonWillebrand (след увредата на съдовия ендотел) като образуват слой, който промотира образуването на тромбин, а впоследствие и фибрин [278]. В условията на нисък shear stress, колагенът прикрепя тромбоцитите към стената на съда. При висок shear stress в прикрепянето участва преимуществено факторът на vonWillebrand (vWF), тъй като тромбоцитите имат по повърхността си повече рецептори за фактора на vWF, отколкото за колаген. Адхезията води до **активация** на тромбоцитите чрез вътрешни сигнални пътища. Тези пътища водят до активация на COX-1 и продукция на Тромбоксан А<sub>2</sub>, както и освобождаване на ADP от тромбоцитните гранули. Тромбоксан А<sub>2</sub> е мощен вазоконстриктор и както ADP води до активация на околните тромбоцити чрез свързването за съответните рецептори и мобилизирането им в мястото на увредата. Рецепторите за ADP са няколко, като най-важен е P<sub>2</sub>U<sub>12</sub>. Активацията на TP и ADP рецепторите води до покачване на Ca<sup>++</sup> в тромбоцитите, промяна в тромбоцитната форма и тромбоцитна дегранулация [191, 219, 298].

Активираният тромбоцит експресира и фосфатидилсерин, който участва в прикрепянето на фактори на кръвосъсирването, образуване на тромбин и впоследствие на фибрин. Тромбинът, освен че води до образуването на фибрин, допълнително активира тромбоцитите, като се свързва с PAR-1 и PAR-4 (protease-activated receptor) рецепторите им.

Агрегацията е финалната стъпка в образуването на тромба. Осъществява се чрез свързването на активирания GP IIb/IIIa рецептор с фибриноген и vWF, както и между отделните тромбоцити. Свързването с GP IIb/IIIa рецептора води до положителна

обратна връзка в тромбоцитите и експресия на още GPIIb/IIIa рецептори [196]. Фибринът придържа тромбоцитите един към друг и ги закрепя към мястото на съдовата увреда.

Почти всички ОКС са резултат от коронарна атеросклероза, с насложена тромбоза, вследствие ерозия или руптура на атеросклеротичната лезия (при тип 1 МИ) [199]. Когато настъпи коронарната тромбоза, може да оклудира частично коронарната артерия, което води до миокардна исхемия, без ST-елевация. Когато тромбозата е оклузивна, обикновено е свързана със ST-елевация на ЕКГ.

Настоящата клинична информация до голяма степен оспорва опростеното понятие „вулнерабилна плака“, което дълги години бе използвано за плаки с тънка фиброзна „шапка“ и богато липидно ядро. В проспективно проучване при пациенти с ОКС и триклонова коронарна болест е установено, че под 5% от плаките с подобни характеристики могат да доведат до клинични събития в рамките на следващите 3-4 години [144]. Установени са други характеристики, свързани със склонност към руптуриране – позитивно ремоделиране, неоваскуларизация, хеморагии, адвентициално възпаление и мозаичен модел на калцификация [250].

Руптурата на плаката води до експресия на тромбогенни субстанции, което може да потенцира формирането на масивен тромботичен товар в инфарктната артерия. Пълната оклузия обикновено е свързана с обширна увреда на сърдечната стена. Наличието на адекватна колатерална мрежа предотвратява некротизирането на тъканите, като на практика се явява и субстрата на безсимптомните коронарни оклузии. За отбелязване е и фактът, че множесто от руптуриралите плаки са безсимптомни.

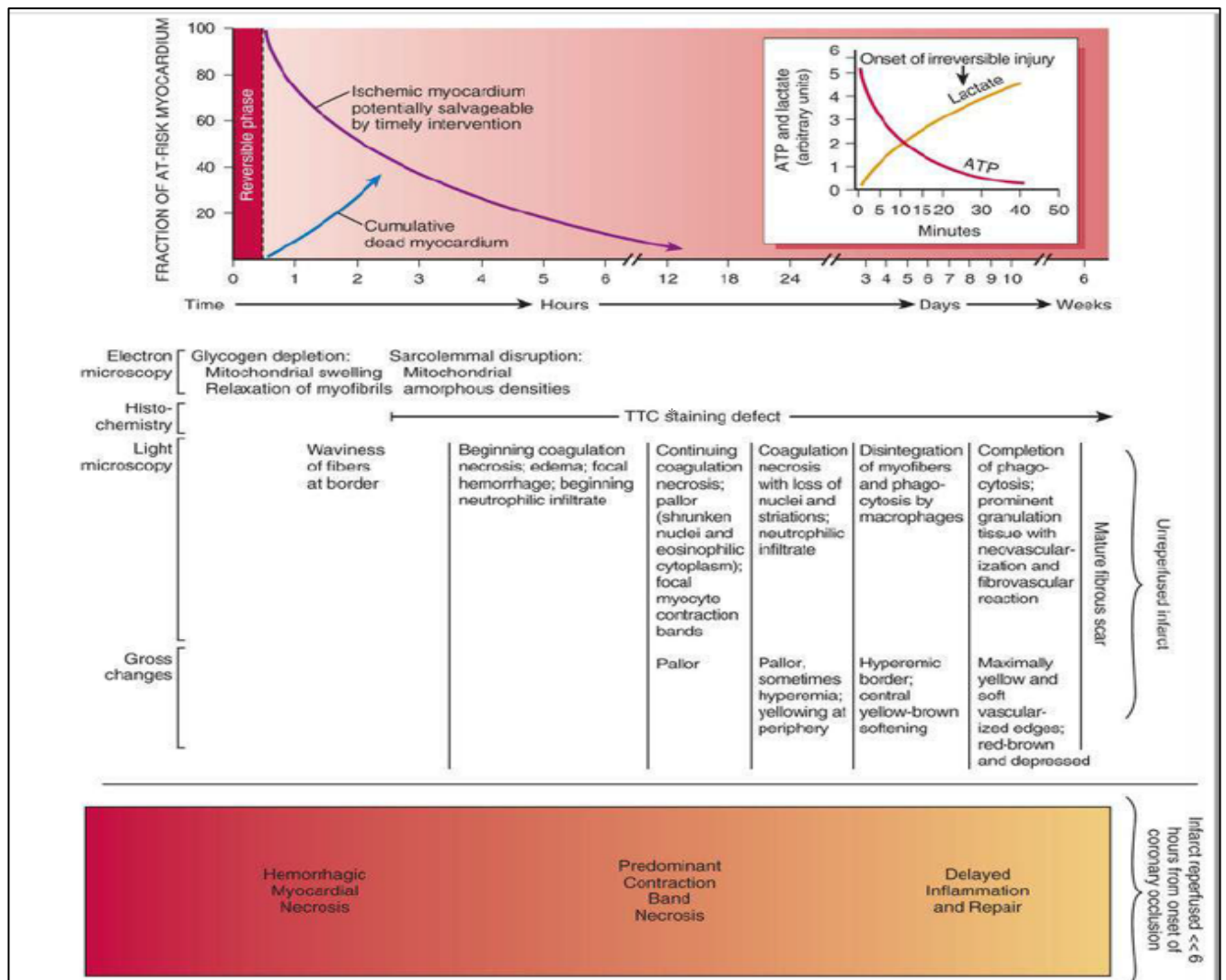
Инфарцирането неминуемо води до отклонения в деполяризацията, като на електрокардиограмата най-често се регистрират патологичен Q-зъбец и срыв на R-зъбеца.

На клетъчно ниво функционалните промени настъпват за секунди – нарушение на релаксацията и контракцията. Дефинитивна некроза обикновено настъпва след 6 часа, ако не настъпи реперфузия или не е налична обширна колатерална мрежа.

### ➤ Патологоанатомични промени

Патоанатомично макроскопски МИ се подразделя на *трансмурален* – некрозата обхваща цялата дебелина на миокардната стена и *субендокарден* – некрозата обхваща субендокардните слоеве или/и интрамуралния миокард, без засягане на субепикардните

слоеве. Оклузивната коронарна тромбоза изглежда е много по-честа, когато инфарктирането е трансмурално. Нетрансмуралните инфаркти, от своя страна, по-често се срещат при значително стеснена, но проходима коронарна артерия или значима колатерална мрежа. Макроскопските отклонения на миокарда са трудно установими, докато не изминат 6-12 часа от началото на некротизирането, докато хистохимично на клетъчно ниво, могат да се установят зоните на некроза в рамките на 2-3 часа.



**Фигура 4. Патофизиология на МИ**

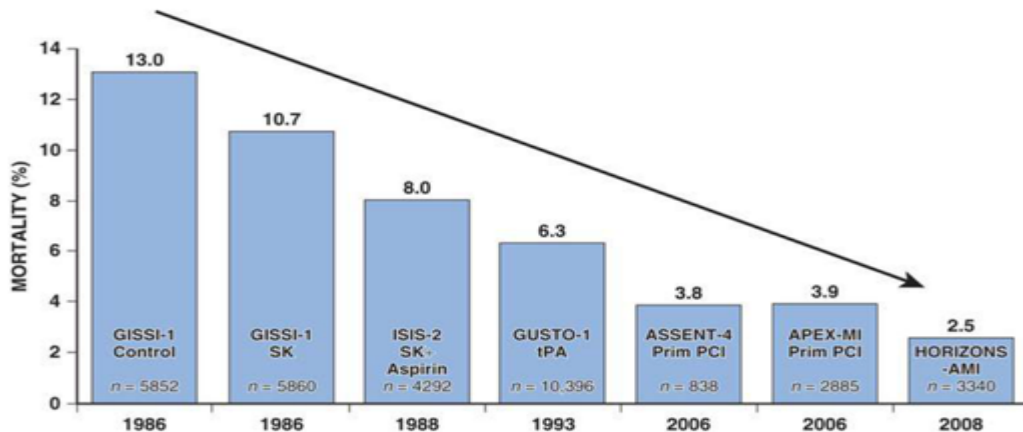
\*TTC - triphenyltetrazoliumchloride.

### 1.5.Еволюция в диагнозата и лечението на миокардния инфаркт

В продължение на много години патогенезата на коронарната артериална болест и миокардния инфаркт остават неизвестни. През 1879 г. патологът Лудвиг Хектоен (1863-1951) заключава, че инфарктът на миокарда се причинява от коронарна тромбоза.

Първоначално се счита, че болестта е фатална, но в началото на 20-ти век е установено, че коронарната тромбоза не винаги е летална и лекарите се фокусират върху търсенето на нови терапевтични възможности. Джеймс Херик през 1912 г. установява значението на намалената двигателна активност и въвежда строг режим „на легло“, който заедно с поддържащото медикаментозно лечение остава единствена терапия в продължение на много години до появата на ССУ през 1961 г. [68].

Смъртността при развитие на ОМИ, според различни статистики, е между 30% и 50%. Над 1/2 от смъртните случаи настъпват преди постъпване в болнично заведение, а още около 10% от пациентите умират в рамките на 1 година след изписването. Болничната смъртност при ОМИ до създаването на кардиологични отделения през 1961 г. е около 30% [13, 303]. С разкриването на интензивни коронарни отделения с възможности за активно мониториране и дефибрилации смъртността спада на 15%. Широкото използване на Хепарин, Аспирин, фибринолиза и коронарни интервенции доведе до нейното по-нататъшно снижение – 4%-7% в различните проучвания. Реално действителността по-добре се отразява в резултатите на регистрите. Според European Heart Survey II едномесечната смъртност при пациенти с ОМИ със ST-елевация е 8,4% [18].



Фигура 5. История на коронарната реперфузия и редукция на смъртността

**Прогресът в лечението на STEMI** преминава през няколко фази: [114, 252]

**„Фазата на клинично обследване“** обхваща първата половина на XX-ти век и е фокусирана върху детайлно описание на физикални и лабораторни находки, с минимално активно лечение на инфаркта.

**„Фазата на звената за коронарно лечение“** започва през 60-те години на XX-ти век с акцент върху ранната детекция и лечение на сърдечните аритмии, въз основа на възникналите възможности за мониторинг и кардиоверзио/дефибрилация.

**„Високотехнологичната фаза“** с въвеждането на пулмоналните балонни катетри дава началото на хемодинамичното мониториране до леглото на болния и директна хемодинамично-ориентирана терапия.

**„Реперфузионната ера“** започва с въвеждането на фибринолизата, налагане на употребата на Аспирин, а впоследствие и с развиемето на перкутанните коронарни интервенции.

Понастоящем грижата за пациентите със STEMI е във

**„Фазата на базираните на науката доказателства и грижи“** [227, 260]

След дълга еволюция в разбирането за патогенезата, диагнозата, напредъка в реперфузионната терапия и доказаната с многобройни проучвания социална значимост на проблема, започва разработването на международни ръководства (guidelines) за ранна диагностика, своевременен транспорт с възможности за кардиопулмонална ресусцитация, бързо провеждане на реперфузионна терапия, интензивно болнично лечение и прилагане на съпътстваща медикаментозна терапия. Първото ръководство за лечение на остър миокарден инфаркт е публикувано 1990 г., а първото ръководство за STEMI през 1999 г. От тогава регулярно се издават осъвременени версии, като последната е през 2017 г. [77].

Качеството на грижата за пациентите със STEMI се промени в съответствие с изместването на фокуса на терапията от първичното фармакологично лечение, към катетър-базираните методи на лечение [252, 260, 292, 306].

## **1.6.Особености на логистиката и лечението**

❖**Цялостното лечение** може да бъде условно разделено на 1) доболнично; 2) реперфузионно; 3) стационарно и 4) ранна вторична превенция на STEMI.

Основните акценти са:

1. Ранна диагностика

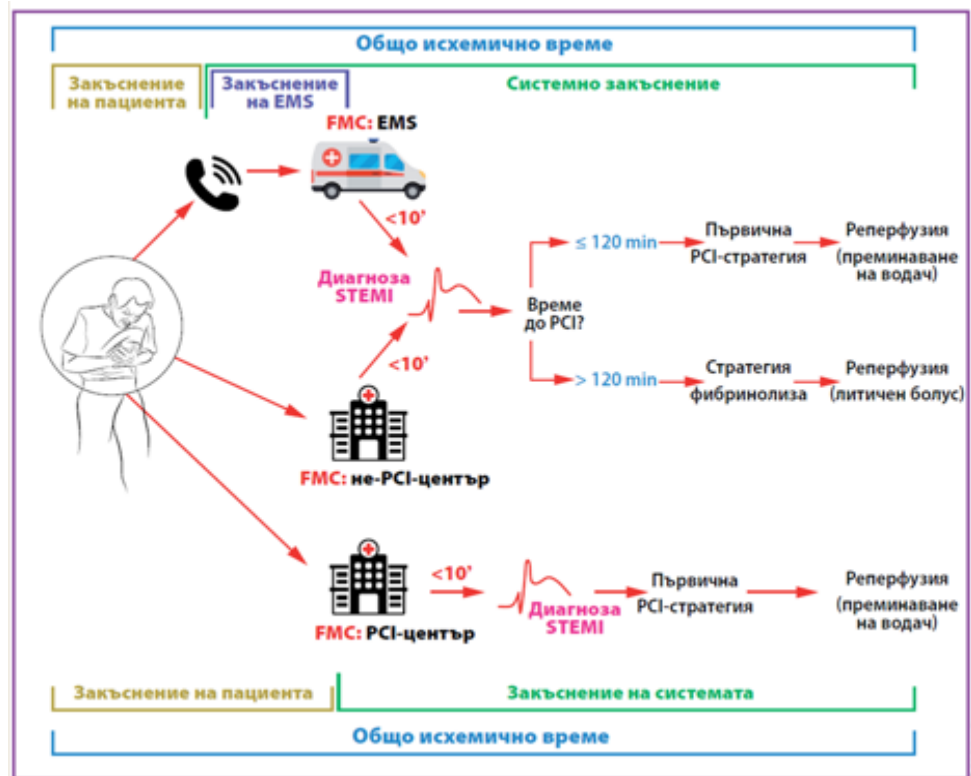


2. Бърз триаж и транспорт
3. Реперфузионна терапия – първична ангиопластика, радиален достъп и стентирание с DES
4. Медикаментозна терапия

➤ **Доболнично лечение - Логистика и закъснения**

STEMI се дължи на оклузия на някоя от коронарните артерии, като пораженията свързани с това са функция на времето. Следователно, целта пред най-ранната фаза на лечението е провеждане на възможно най-бърза реваскуларизация. Двата основни лимитиращи компонента за постигане на оптимални резултати са неуспешната реперфузия (в около 15% от случаите) и неуспех в минимизирането на закъсненията [202, 271, 283].

Закъсненията на лечението са най-лесните за проверка показатели за качество на обслужването при STEMI. Те трябва да бъдат записвани при всяка система за осигуряване на медицинска помощ при пациенти със STEMI и да се



**Фигура 6. Логистика на ОМИ със ST-елевация**

проверяват редовно с цел осигуряване и поддръжка на показателите за качество на медицинските грижи във времето. При неуспех в достигането на прицелните времена е необходимо прилагане на мерки за подобряване на работата на системата. С цел да се сведат до минимум закъсненията от страна на пациента, се препоръчва да се увеличи осведомеността на обществото и да бъдат разпознавани общите симптоми на ОМИ и да бъде търсена спешна помощ.

• Интервали	• Прицелни времена
Максимално време от FMC до снемане на ECG и поставяне на диагнозаа	≤10 минути
Максимално очаквано време от (поставяне на) диагнозата STEMI до първичната PCI (преминаване на водача (през оклузията)), според което се избира стратегията за първична PCI спрямо фибринолизата (ако не е възможно да се спази това прицелно време, трябва да се има предвид фибринолиза)	≤120 минути
Максимално време от (поставяне на) диагнозата STEMI до преминаването на водача (през оклузията) при пациенти постъпили в болници с възможности за първична PCI	≤60 минути
Максимално време от (поставяне на) диагнозата STEMI до преминаването на водача (през оклузията) при трансферирани пациенти	≤90 минути
Максимално време от (поставяне на) диагнозата STEMI до започването на болусна или инфузионна фибринолиза при пациенти, при които не е възможно да се спазят прицелните времена за първична PCI	≤10 минути
Време от започване на фибринолизата до оценка на ефикасността ѝ (успешна или неуспешна)	60–90 минути
Време от започване на фибринолиза до ангиография (при неуспешна фибринолиза)	2–24 часа

ECG = електрокардиограма; FMC = първи медицински контакт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

<sup>a</sup> ECG трябва да се интерпретира веднага.

**Таблица 2. Прицелни времена**

Когато пациентът се насочва за първична PCI-стратегия, има показания да бъде пропуснат приема в спешното отделение и да бъде насочен направо в катетеризационната лаборатория. Така се съкращават до 20 минути на времето от FMC до въвеждане на коронарен водач в инфарктната артерия [176]. При пациенти, представящи се в не-PCI център, времето от влизане през вратата до излизане през вратата (door-intodoor-outtime), дефинирано като време между пристигането на пациента в болницата и качването му в линейката, предназначена да го транспортира до PCI-център, е нов клиничен показател за качество, който трябва да бъде ≤ 30 min, за да се ускори реперфузионното лечение [309].

Всички компоненти на системно закъснение съответстват на качеството на системите за спешна помощ и се препоръчва те да бъдат възприемани като показатели за качество (таблица 2). Целта на болниците и EMS, участващи в обслужването на пациенти със STEMI, е да бъде намалено закъснението между FMC и поставянето на диагноза STEMI до ≤10 минути. Диагнозата STEMI обозначава момента, когато ECG се интерпретира като елевация на ST-сегмента или еквивалент и този момент е време 0 за провеждане на подходяща терапия. Системните закъснения са по-лесно податливи на промяна чрез организационни мерки, отколкото закъсненията от страна на пациента и са предиктор на клиничния изход [299]. Когато диагнозата STEMI се постави в предболнични условия (EMS), незабавното активиране на катетеризационната лаборатория не само намалява закъсненията в лечението, но понижава и смъртността [209, 254, 291, 295].

### ➤ **Провеждане на реперфузионна терапия**

Рандомизирани клинични проучвания в центрове с голям опит и обем са показали многократно, че при еднакво закъснение до лечението, първичната PCI превъзхожда фибринолизата, което се изразява в по-ниска честота на смъртните случаи, реинфарктите или инсултите [168, 237, 313, 320]. В някои случаи обаче първичната PCI не е възможна своевременно, а фибринолиза може да бъде започната незабавно. Степента, до която закъснението свързано с PCI намалява предимствата на PCI спрямо фибринолизата, е била обект на големи спорове. Съвременното проучване STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction) рано представящи се пациенти със STEMI, при които е невъзможна спешна PCI, са били рандомизирани към незабавна фибринолиза (последвана от рутинна ранна ангиография) или транспорт за първична PCI [173]. Средното, свързано с PCI, закъснение в това проучване е било 78 минути и не са установени разлики в клиничните резултати. Работната група признава липсата на съвременни данни за определяне на границата за избор на PCI пред фибринолиза. За улеснение е избрано по-скоро абсолютното време от диагнозата STEMI до постигнатата с PCI-реперфузия [т.е. преминаване с водач в инфарктната артерия (IRA)], вместо свързаното с PCI закъснение спрямо фибринолизата. Границата е определена на 120 минути. Като се вземе предвид максималното ограничение от 10 минути от диагноза STEMI до прилагане на болус с фибринолитик, абсолютното време 120 минути съответства на дължащо се на PCI закъснение в диапазон 110–120 минути, което влиза в обхвата на времето, определено в стари проучвания и регистри, като допустимо закъснение за избор на стратегия PCI [182, 184, 253, 268].

### ➤ **Първична перкутанна коронарна интервенция**

- **Достъп**

През последните години няколко проучвания (MATRIX, RIVAL, RIFLE-STEACS) показват солидни доказателства в полза на радиалния достъп като стандартно място на достъп при пациенти с ОКС, свързан с по-нисък риск от хеморагия на пункционното място, съдови усложнения и необходимост от хемотрансфузия. Важно е, че при пациенти попаднали в групата с трансрадиален достъп е установена значима полза по отношение на смъртността [231, 233, 276].

- **Видове коронарни интервенции**

*Стентирането с непокрит метален стент (BMS)* спрямо изолирана балонна ангиопластика е свързано с по-нисък риск от реинфаркт и реваascularизация на таргетната лезия, поради което е предпочитаният тип коронарна интервенция [258, 293].

*При първична PCI медикамент-излъчващите стентове (DES)* намаляват риска от повторна реваascularизация на таргетния съд в сравнение с BMS [233]. Проведени са няколко проучвания, които демонстрират повишената безопасност, при съхранена, дори подобрена ефикасност на новото поколение DES в сравнение с първото поколение, основно поради по-нисък риск от стент-тромбоза и повторен МИ (COMFORTABLE AMI, EXAMINATION, NORSTENT) [272, 279, 280].

Правени са опити с отложено стентиране на инфарктната артерия, с цел превенция и редукция на микроваскуларната обструкция, но резултатите от DANAMI 3-DEFER показват, че това е свързано с по-честа реваascularизация на таргетния съд, поради което не се препоръчва като рутинна стратегия [238].

Ползите от рутинното *приложение на тромбаспирацията при МИ* първоначално са подложени на съмнение, а впоследствие и отхвърлени, като се повдигна въпроса за безопасността, свързан основно с повишената честота на мозъчен инсулт и транзиторна исхемична атака (TOTAL). В подгрупа с масивен тромботичен товар, все пак е установена редукция на СС смъртност в групата, подложена на тромбаспирация [170, 213, 229, 230].

- **Терапевтичен прозорец**

Реперфузионната терапия е показана при всички пациенти със STEMI, постъпващи за интервенция до 12-тия час от началото на симптоматиката, като в този времеви прозорец доказателствата за ползата от терапията са най-силни. За пациентите, постъпили след 12-тия час от началото на симптоматиката, доказателствата за ползи са по-оскъдни.

PPCI е предпочитаният метод на реваascularизация, при спазване на допустимите закъснения за постигането ѝ. PPCI е показана при всички пациенти, постъпили с продължаваща исхемия, хемодинамична нестабилност или животозастрашаващи аритмии. Пациенти, които са хоспитализирани без споменатите находки до 48-ия час от началото на симптоматиката, подлежат на рутинна PCI. При начало на симптоматиката

> 48 часа и липса на такава към момента на постъпването, рутинната PCI не е индицирана.

- **Перипроцедурна медикация**

Всички пациенти, подлежащи на PPCI трябва да получат двойна антитромбозна терапия (DAPT) (Aspirin + P2Y12 инхибитор) и антикоагулант. Предпочитаните P2Y12 инхибитори са Prasugrel и Ticagrelor, които имат по-бързо начало на действие, по-силен ефект и превъзхождат Clopidogrel по отношение на клиничния изход [308, 315]. Апликацията на P2Y12-инхибиторите е редно да се извърши преди PCI, без Prasugrel, при който предпроцедурното приложение е уместно само при известна коронарна анатомия. При неясни случаи да се има предвид насищане след изясняване на анатомията. Проучените антикоагуланти за приложение по време на PCI, са нефракциониран Хепарин (НФХ), нискомолекулярен Хепарин (НМХ) и директен тромбинов инхибитор - Бивалирудин. Най-широко застъпен в практиката и с най-много натрупани доказателства е НФХ.

От НМХ приложение намира Епохарагине. В мета-анализ на 23 проучвания върху PCI (30 966 пациенти, 33% първична PCI) приложението на Епохарагине е свързано със значимо понижение на смъртността в сравнение с НФХ и редуциране на големите хеморагии [289]. Следователно Епохарагине трябва да се има предвид при STEMI.

Представителят на групата на директните тромбинови инхибитори Bivalirudin е сравняван в няколко проучвания с Heparin. В скорошно проучване MATRIX е установено, че Bivalirudin не понижава честотата на първичния краен резултат (комбинация от смърт, МИ или инсулт) в сравнение с НФХ. Приложението на Bivalirudin се свързва с по-ниска обща и сърдечно-съдова смъртност, по-малко хеморагии и повече случаи на сигурна стент-тромбоза [305].

На базата на тези данни, налични към момента, е прието Bivalirudin да се прилага при STEMI, особено при пациенти с висок хеморагичен риск, както и при пациенти с Хепарин-индуцирана тромбоцитопения [151, 234, 255, 294].

- **Коронарна артериална байпас-хирургия (CABG)**

Хирургичната реваскуларизация не намира приложение като рутинна реваскуларизационна процедура в условията на STEMI. Спешна CABG трябва да се има предвид при пациенти с проходима инфарктна артерия, но с неподходяща за PCI анатомия и обширна зона на застрашен миокард или кардиогенен шок [224].

При пациенти с механични усложнения от МИ, които се нуждаят от коронарна реваскуларизация, се препоръчва извършване на CABG по време на коригиращата операция.

При пациенти със STEMI и неуспешна PCI или коронарна оклузия, неподдаваща се на PCI, в редки случаи се извършва спешна CABG. При тези условия ползите от хирургична реваскуларизация са несигурни (закъснението до реперфузията е голямо, вероятността за подобряване на прогнозата и спасяване на миокарда е малка, а хирургичните рискове са повишени).

Оптималният момент за провеждането на неспешна CABG при стабилизирани пациенти трябва да се определя индивидуално. Може би най-добрият компромис е изчакване от 3-7 дни (3 дни за Тикагрелор, 5 дни за Клопидогрел, 7 дни за Празугрел), за изчерпване на ефекта на P2Y12-инхибицията.

При пациенти с влошена хемодинамика или с по-висок риск за влошаването ѝ е редно провеждането на хирургичната реваскуларизация да е в по-кратки срокове, без да се изчаква пълното възстановяване на тромбоцитната функция [221, 304, 308].

### **1.7. Постпроцедурно стационарно лечение**

След реперфузия се препоръчва приемане на пациентите със STEMI в интензивно отделение/интензивно кардиологично отделение (CCU/ICCU – Critical care unit/Intensive coronary care unit) или еквивалентно звено, където може да бъде осигурено непрекъснато мониториране и специализирана помощ: лечение на усложнения на миокардния инфаркт, като аритмии и сърдечна недостатъчност, възможност за механична циркулаторна поддръжка, инвазивно и неинвазивно хемодинамично мониториране (артериално и пулмонално артериално налягане), респираторно мониториране, механична вентилация и насочен контрол на температурата.

Сърдечната недостатъчност е най-честото усложнение на STEMI. От особено значение е определяне на механизма на възникването ѝ – ЛК дисфункция, ДК дисфункция, механично усложнение, клапна дисфункция. Наличието на белодробен застои налага употребата на диуретици и нитрати. Подаването на кислород е показано при  $\text{satO}_2 < 95\%$  [307, 312]. При изразена тахидиспнея може внимателно да се приложи опиоиден аналгетик (Морфин, Фентанил), като се има предвид опасността от хипопнея и гадене [226, 262]. Кардиогенният шок е състояние, което води до висока вътреболнична смъртност ( $\geq 50\%$ ) и което трябва бързо да бъде разпознато и третирано

адекватно [217]. Клинично пациентите със STEMI са с хипотония (САН < 90 mmHg), с нисък сърдечен дебит и белодробен застои, а хемодинамично – сърдечен индекс (CI) < 2,2 l/min/m<sup>2</sup>, PCwP > 18 mmHg и диуреза < 20 ml/h. Лечението включва на първо място реваскуларизация, но ако такава не е осъществена, се прилагат инотропни и вазопресорни средства, с цел достигне на САН > 90 mmHg.

#### ❖ Антикоагулантна терапия

➤ **Нефракциониран Хепарин (НФХ)** – свързва антитромбина и увеличава инхибиращата му активност спрямо факторите на кръвосъсирване FIIa и FXa в съотношение 1:1. Прилага се парентерално – подкожно и венозно като инфузия. Инфузията с Хепарин е показана при фибринолизирани пациенти (до провеждането на PCI), при консервативно лечение, както и при придружаващи състояния, налагащи антикоагулация (механична клапна протеза, ПМ, ДВТ). След успешна PCI няма данни за полезността от рутинната инфузия на Хепарин постпроцедурно. Най-честият страничен ефект е кървенето, което понякога налага преустановяване на инфузията, а когато е животозастрашаващо – и апликация на Протамин (антидот на Хепарина, в доза 1 mg/100E до 50 mg). Друго нежелано последствие от приложението му е Хепарин-индуцираната тромбоцитопения (HIT). Представлява имуно-медиран феномен, дължащ се на образуването на антитела срещу Хепарин, водещи до активиране на тромбоцитите, формиране на тромбоцитни микропартикули и тромби [183, 195, 260].

➤ **Нискомолекулярен Хепарин (НМХ)** – представлява фрагмент от молекулата на Хепарина и има действие подобно на Хепарина. Чрез свързване на антитромбина променя активният му център и увеличава анти-FXa-активността му. Малко от молекулите на НМХ са с достатъчна големина, за да послужат за платформа на взаимодействието на антитромбина с тромбина. Съотношението анти-FXa-активност: анти-FIIa-активност = 2:1 до 4:1. Перипроцедурните индикации за приложението на НМХ са както при НФХ. Рискът от кървене е сходен с този при НФХ, като приложението на Протамин неутрализира анти-FIIa-активността. HIT е много по-рядко, но все пак възможна и не трябва да се използва за лечение в тези случаи [174, 259, 290].

#### ➤ Директни тромбинови инхибитори

Директно се свързват с тромбина и блокират действието му.

*Lepirudin* е хирудинов аналог. За постигане на бърз антикоагулантен ефект се прилага под формата на интравенозна инфузия, а за профилактика на ВТЕ може да се прилага и подкожно. Елиминира се чрез бъбреците. Образуват се понякога антитела

срещу него, които рядко предизвикват проблеми, но могат да забавят ефекта му. Терапевтичният му ефект се мониторира чрез aPTT –1.5-2.5 над контролното време. Одобрен е за лечение на ХИТ.

*Argatroban* е друг представител на тази група тромбинови инхибитори. За постигане на бърз терапевтичен ефект се прилага като инфузия. Елиминирането му е чрез черния дроб, като трябва да се прилага с повишено внимание при болни с ЧД недостатъчност.

*Bivalirudin* е най-добре проученият представител на групата, като се прилага чрез болус и последваща инфузия. Притежава най-кратък полуживот, а елиминирането му е чрез бъбреците. При високи дози (използвани в катетеризационни лаборатории) се мониторира с АСТ, а при ниски дозировки – чрез aPTT. Намира приложение в антикоагулантната терапия на ОКС, особено при пациенти с висок хеморагичен риск или НИТ.

*Fondaparinux* е синтетичен аналог на антитромбин-свързващия пентазахарид. Свързва се само с антитромбин и има само анти-FXa-активност, тъй като молекулата му е прекалено малка за да служи като платформа, на която да взаимодействат тромбин и антитромбин [287].

## **1.8. Ранна вторична профилактика и терапия за подобряване на прогнозата**

### **❖ Антиагреганти**

#### **Ацетилсалицилова киселина (АСА). Аспирин**

Действието ѝ е свързано с необратимо ацелиране и инхибиране на тромбоцитната COX-1, критичен ензим за синтеза на ТхА2. В по-високи дози инхибира и COX-2, продуцираща простациклин (мощен вазодилатор и антиагрегант). Показана е за приложение при пациенти с установена коронарна, мозъчно-съдова или периферно-съдова болест (20% намалява риска от СС смърт, МИ или ИМИ). Употребата ѝ за първична профилактика е противоречива и понастоящем не се препоръчва. Всички пациенти със STEMI трябва да получат еднократна насищаща доза от 300 мг (при положение, че не е приеман системно преди това), последвана от поддържаща доза от 75-100 мг/дневно. Не е доказана ползата от по-висока поддържаща доза, а се увеличава честота на хеморагиите [177, 247].



## **Тиенопиридини**

В тази група се включват *Клопидогрел*, *Празугрел* и *Тиклопидин*, като понастоящем приложение намират първите два медикамента. Предизвикват необратима инхибиция на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегация чрез блокиране на P2Y12-рецептора. Представяват прекурсори, които се метаболизират в черния дроб до активни метаболити. Този процес е по-бърз за Празугрел и отнема повече време за Клопидогрел, което определя и по-късното му начало на действие.

*Клопидогрел* понастоящем е показан за лечение на STEMI в състава на DAPT, когато на пациента е проведена фармакологична реперфузия за 1 месец, като след това се преценява удължаването на терапията. Използва се и при консервативно лекувани пациенти с ОКС. При пациенти, подложени на PPCI е показан при: необходимост от тройна антитромбозна терапия (ТАРТ), при липса на някои от по-мощните ADP-инхибитори, както и от съображения за сигурност при някои пациенти (повишен риск от кървене). Освен по-бавното начало на действие и по-слабия антиагрегантен ефект, той има и друг недостатък – наличие на резистентност при част от пациентите. Препоръчваният режим на прием при STEMI е еднократна насищаща доза от 600 мг, последвана от 75 мг/дневно в продължение на 12 месеца.

*Празугрел* води до по-бърза и мощна необратима тромбоцитна инхибиция, в сравнение с Клопидогрел, и намира приложение в случаите на необходимост от мощна антиагрегация (ОКС, стентирание). Ефектът му е стабилен, независимо от наличие на бъбречна дисфункция, диабет, тютюнопушене, като не са установени и генетични полиморфизми, които да имат клинично значение. Режимът на дозиране при STEMI е еднократна насищаща доза от 60 мг, след което 10 мг/дневно за 12 месеца. При пациенти > 75 години и < 60 кг т.т. препоръчваната доза е 5 мг/дневно. Приложението му е противопоказано при анамнеза за ИМИ/ТИА, мозъчна хеморагия и тежка чернодробна увреда [183, 260].

*Тикагрелор* не изисква метаболитна активация и води до обратимо инхибиране на ADP-медираната тромбоцитна функция чрез блокиране на P2Y12 рецептора. Притежава по-бърз и предвидим ефект, в сравнение с Клопидогрел, като е средство на избор за DAPT (заедно с Аспирин). Режимът му на приложение при STEMI включва еднократна насищаща апликация от 180 мг, последвана от 2 x 90 мг/дневно за период от 12 месеца. Трябва да се прилага с особено внимание при чернодробна дисфункция, като е противопоказан при анамнестични данни за мозъчна хеморагия. Част от пациентите,

след започване на терапията, имат субективно усещане за задух, без да са налични отклонения при физикалното изследване и без спад на сатурацията. Описани са и безсимптомни синусови паузи, след инициране на терапията [308].

### **ГРПb/Ша-инхибитори**

Представители на тази група медикаменти са *Abciximab*, *Eptifibatide* и *Tirofiban*, като действието им е свързано с блокиране на ГРПb/Ша-рецептора на активираните тромбоцити. Прилагат се само венозно и намират приложение по времена РСІ, като спасителна медикация при тромботични усложнения интрапроцедурно. Дозировката им е на килограм телесно тегло и е съобразена с бъбречната функция. Като странични ефекти от лечението се срещат кървене и тромбоцитопения, която е имуномедирана (образуват се автоантитела).

**Аспирин с Тикагрелор или Празугрел е препоръчваната двойна антиагрегантна терапия (DAPT) при пациенти със STEMI и проведена РРСІ.** Стандартната продължителност е 12 месеца, като при висок хеморагичен риск може да бъде редуцирана до 6 месеца.

При избрани пациенти, понесли без хеморагични усложнения 12-месечната DAPT и с допълнителни исхемични рискови фактори е уместно удължаване на DAPT след 12-ия месец.

Обединените резултати и анализи от четири различни популационни проучвания, оценяващи DAPT за > 1 година спрямо 12-месечната терапия, показват, че удълженото лечение с Тикагрелор в сравнение с подобна стратегия с Тиенопиридини има благоприятен ефект върху общата смъртност, поради тенденция към намаляване на случаите на сърдечно-съдова смърт и нулев ефект върху несърдечно-съдовата смърт [198]. Следователно, при стабилизирани пациенти след МИ с нисък хеморагичен риск, като средство на избор за удължаване на DAPT след 12-те месеца, е разумно да бъде предпочетен Тикагрелор, а употребата на Клопидогрел (или Празугрел – най-слабо проученото в тези условия средство) да се запази за алтернативен избор, ако терапията с Тикагрелор не се понася или не е осъществима [185, 308, 315].

### **Липидопонижаваща терапия**

Ползите от **статините** във вторичната профилактика са недвусмислено демонстрирани, а редица проучвания показват ползите от ранна и интензивна статинова терапия при ОКС [179, 190, 284]. За всяко понижаване на LDL-C с 1.0 mmol/L,

допълнителното понижаване на риска е подобно на пропорционалното понижаване в проучвания със статини спрямо контролна група. По тази причина, статини се препоръчват при всички пациенти със STEMI, независимо от концентрацията на холестерола при диагностицирането им. Пациентите с МИ попадат в групата с много висок риск и целта на липидопонижаващата терапия при тях е редукция на изходната стойност на LDL-холестерола с  $\geq 50\%$  и същевременно  $< 1.4\text{mmol/l}$ . За постигането на тези цели обикновено е необходим високоинтензивен режим на статинова терапия, който сам по себе си се дефинира като такава дозировка на статина, водеща до редукция на LDL с поне 50% [138, 178, 189, 214, 281].

**Ezetimib** редуцира нивото на холестерола чрез блокиране на усвояването му от храна и жлъчни киселини. Има доказателства за употребата му при невъзможност за постигане на таргетните нива на LDL-C с максималната толерирана доза статин или невъзможност за прием на статин. Добавянето му към терапията в дозировка от 10 мг води до редукция на холестерола и нежеланите събития [189, 206].

**PCSK9-инхибитори.** Медикаментите от тази група са *Evolocumab* и *Allirolumab*, които представляват моноклонални антитела. Данните от проведените с тях проучвания показват, че добавени към терапия с максимално толерираната доза *статин* и **Ezetimib** водят до понижаване на холестерола и първичния краен показател (обща смъртност, СС смъртност, нефатален МИ, исхемичен инсулт, НАП), като не са показали значим ефект върху смъртността. Поради тази причина, употребата им е показана основно за вторична профилактика на МИ, когато таргетните стойности не могат да бъдат достигнати с тази комбинация медикаменти. Употребата за първична профилактика при тези условия е с по-нисък клас препоръка и ниво на доказателственост [138, 281].

### **Бета-блокери**

Ранното интравенозно приложение на бета-блокери намалява честотата на злокачествените камерни аритмии при пациенти, подложени на фибринолиза, без да е има ясни доказателства за дългосрочна полза [193, 194, 266]. Post hoc анализи на проучвания с първична PCI показват, че ранното i.v. приложение на бета-блокери би могло да се свърже с клинична полза, но не могат да се изключат нарушения в подбора им [220, 222]. На базата на сега наличните доказателства, ранното i.v. приложение на бета-блокери в момента на диагностициране, последвано от перорални бета-блокери трябва да се има предвид при хемодинамично стабилни пациенти, подложени на първична PCI.

Ползата от дългосрочното лечение с бета-блокери след STEMI е добре установена, макар повечето данни да са от предреперфузионната ера. Данните от скорошни регистри на пациенти, подложени на PCI, са показали понижение на смъртността, като резултатите се различават значително при пациентите с и без скорошен МИ [169, 180, 211, 218]. Понастоящем приложението им е показано при всички пациенти със STEMI, които нямат противопоказания за това (остра СН, хипотония, брадикардия), като доказателствата за ползи са най-сериозни при пациентите с редуцирана ФИ ( $\leq 40\%$ ). Данните от регистрите показват, че ранното приложение (< 24ч) е свързано с ползи по отношение на преживяемостта. Липсват проучвания по отношение на продължителността на терапията и такива препоръки не могат да бъдат дадени [164, 165, 188, 201, 207, 261].

Избор на бета-блокери. Желаните ефекти са описани с *Metoprolol*, *Carvedilol*, *Atenolol*, *Timolol*, *Alprenolol*. Тези ползи вероятно се наблюдават и при *Propranolol* и *Esmolol*, като е желателно да се избягват бета-блокерите с вътрешна симпатикомиметична активност (*Pindolol*, *Oxprenolol*).

### **RAAS-блокери**

Основанието за блокиране на RAAS-системата се дължи на експериментални и клинични данни за благоприятно влияние върху камерното ремоделиране, хемодинамиката и намаление честотата на СН.

**ACE-инхибитори.** Понастоящем приложението им води до малка, но значима редукция на 30-дневната смъртност, като показва добра поносимост. Понастоящем употребата им се препоръчва при STEMI и ЛК дисфункция, прояви на сърдечна недостатъчност, преден инфаркт или ЗД, като трябва да се имат предвид при всички пациенти със STEMI, които нямат противопоказания за това [210, 264, 317].

**Ангиотензин II-рецепторни блокери (ARB).** Представяват алтернативен начин за блокиране на RAAS, следователно пациентите, които не толерират приема на ACE-инхибитори по някакъв повод трябва да получат ARB (*VALIANT trial*) [265, 311].

**Минералкортикоиден рецепторен антагонист.** Терапия с минералкортикоид-рецепторен антагонист (MRA) се препоръчва при пациенти с ЛК дисфункция (LVEF  $\leq 40\%$ ) и сърдечна недостатъчност след STEMI [216, 269, 270, 318].

Установено е, че селективният алдостерон-рецепторен антагонист *Eplerenone* понижава заболяемостта и смъртността при тези пациенти (*EPHESUS*).

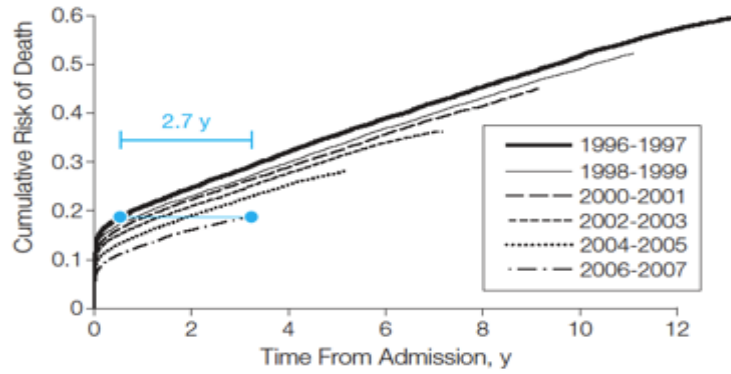
Към момента не са налични данни за други медикаменти, които да имат ползи по отношение подобряване на прогнозата и вторичната превенция.

### **1.9. Резултати от въвеждането на международните ръководства**

В резултат на масовото навлизане на международните ръководства, препоръки в ежедневнокардиологичната практика, изграждането на мрежи за спешна медицинска помощ и транспорт, модернизиранието на вътреболничната логистика и въвеждането на новите методи за реперфузия във все повече PCI центрове с обучени кадри, и не на последно място постиженията във фармакологичната терапия се наблюдава тенденция към снижение на заболяемостта и смъртността от STEMI.

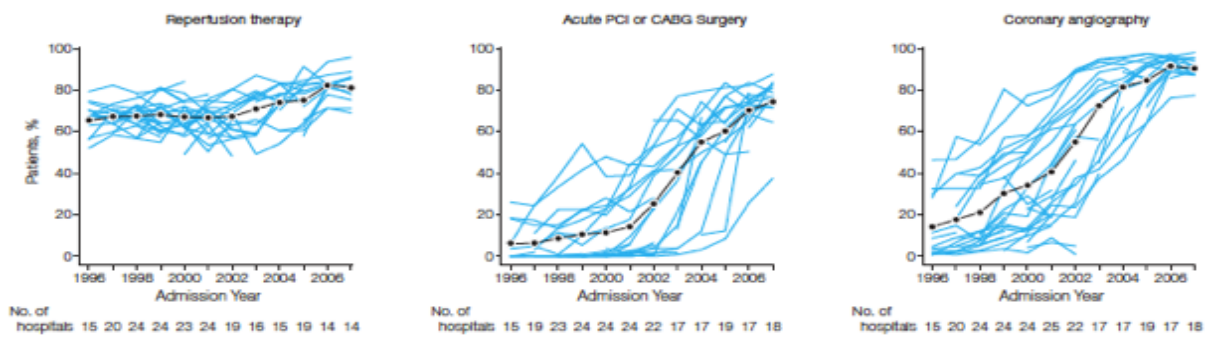
В голям Шведски регистър RIKS-HIA с 61 238 пациенти със STEMI, за периода 1996-2007 г. е проследено и анализирано влиянието на приложените терапевтични подходи върху смъртността - в началото се включва тромболитичното лечение, последвано от бързо навлизане на първичната ангиопластика (фигура 7). За този 12 годишен период от време се очертава ясна тенденция към намаляване на смъртността, най-изразена при вътреболничната – от **12.5%** (95% CI, 4.3% - 20.6%) до **7.2%** (95% CI, 1.7% - 12.6%; P<0.001) и 30 дневната **15.0%** (95% CI, 6.2% - 23.7%) до **8.6%** (95% CI, 2.7% - 14.5%; P<0.001), като най-голямото намаление се наблюдава при болните на възраст над 74 години. Обяснението е, че намалената смъртност се дължи на повишаване на процентите на извършена първична ангиопластика от 12% на 61% в края на периода и нарасналата употреба на Аспирин, Клопидогрел, бета-блокери, статини и ACE/АРБ [78].

a)

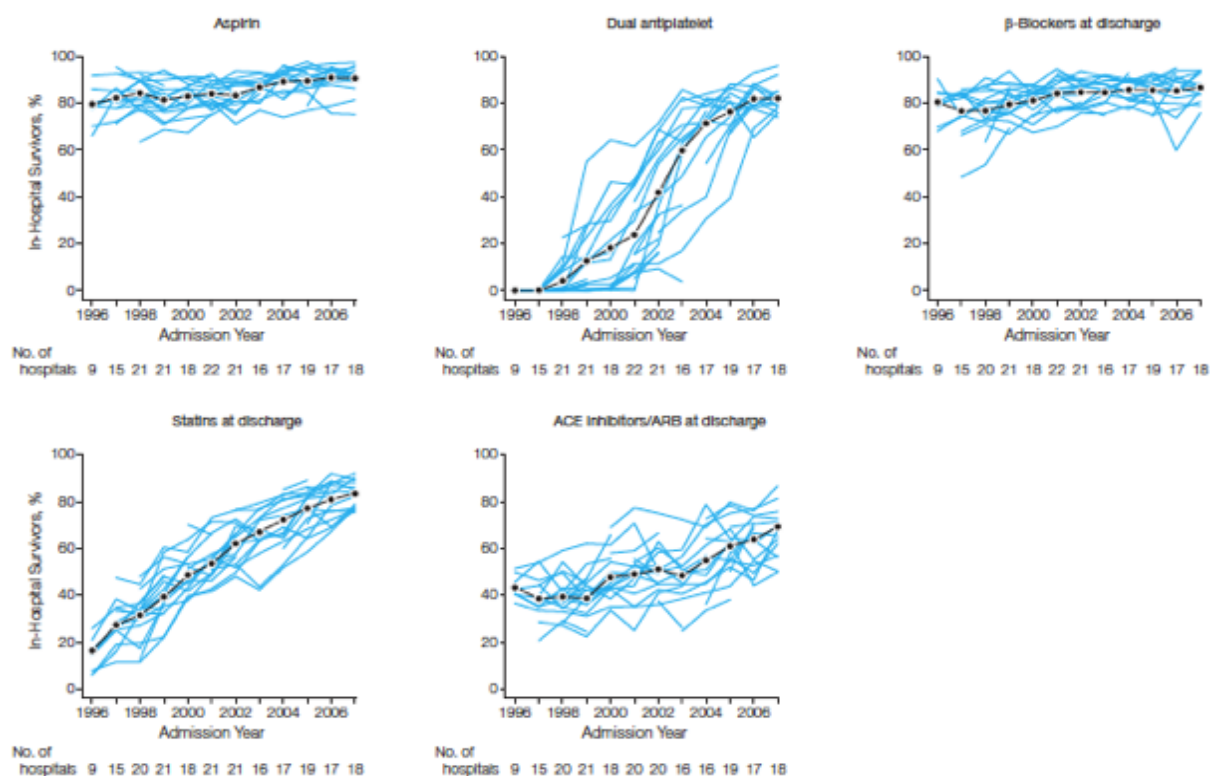


No. of patients at risk							
1996-1997	7152	5381	4856	4364	3907	3454	2173
1998-1999	10938	8430	7661	6895	6216	4159	
2000-2001	11365	8830	8078	7310	4968		
2002-2003	10712	8468	7741	5295			
2004-2005	10704	8663	6055				
2006-2007	10367	6556					

b)



c)



**Фигура 7. Придържане към терапевтичните препоръки от международните ръководства и редукция на смъртността**

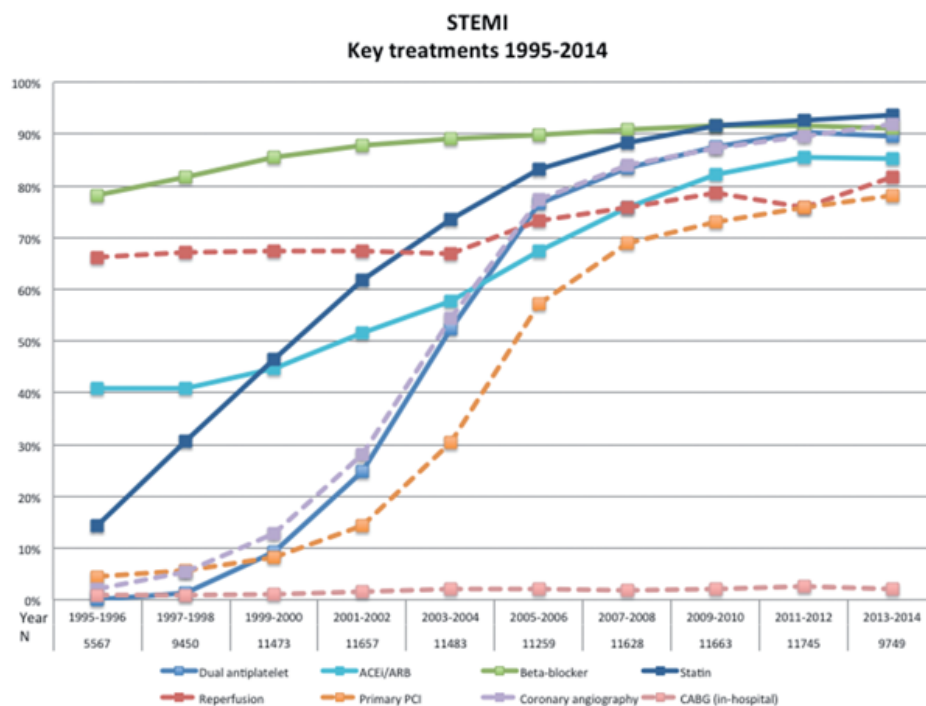
Отделните болници са показани като сини линии; обобщените данни като черна линия. С точки са отбелязани наблюдаваните пропорции за обобщените данни. Включени са само болници с поне 100 пациенти.

По-нови данни от регистъра SWEDENHEART за периода 1995-2014 г. с включени 10 5674 пациенти със STEMI показват, че с течение на времето няма промяна в някои от основните характеристики, като средна възраст (70 години), пол (жените са 34%), захарен диабет (20%) и преживян МИ (18%). От друга страна, има тенденция към нарастване на случаите с предходна PCI (от 2% на 12%) и CABG (от 2% на 4%). Нараства броят на пациентите на антихипертензивна терапия (от 32% на 54%), ACE/АРБ (от 10% на 31%), статини (от 4% на 21%) при постъпването в болница. Намалжава броят на пациенти със сърдечна недостатъчност при постъпването (от 36% на 7%), по-малко са на диуретично лечение (22% на 16%) и на дигиталисови медикаменти (от 7% на 1%).

За 20 годишен период се наблюдава сериозно увеличение на въвеждането и използването на новите (първична PCI) и по-стари терапии (тромболиза), основани на научни доказателства. В периода 1995/96 г. до 2013/2014 г. реперфузионното лечение се увеличава от от 66% до 82%, като при първичната PCI е от 5% до 78%. Времето от появата на първите симптоми до реперфузия показва съвсем леко подобрение през

годините. За посочения период лечението с Аспирин се е увеличило от 82% на 94%, двойната антитромбоцитна терапия от 0% до 90%; употребата на бета-блокери от 78% до 91%; АСЕ/АРБ от 41% до 85% и статини от 14% до 94%; ( $P < 0,001$  за всички приложени медикаменти). Повечето от тези промени настъпват в периода между 1995 г. и 2006 г.

Успоредно с това се намалява употребата на инотропни агенти и диуретици. Редуцирана ФИ  $< 50\%$  е установена при 72% през 1997-98 г. и намалява на 52% през 2013/2014 г.

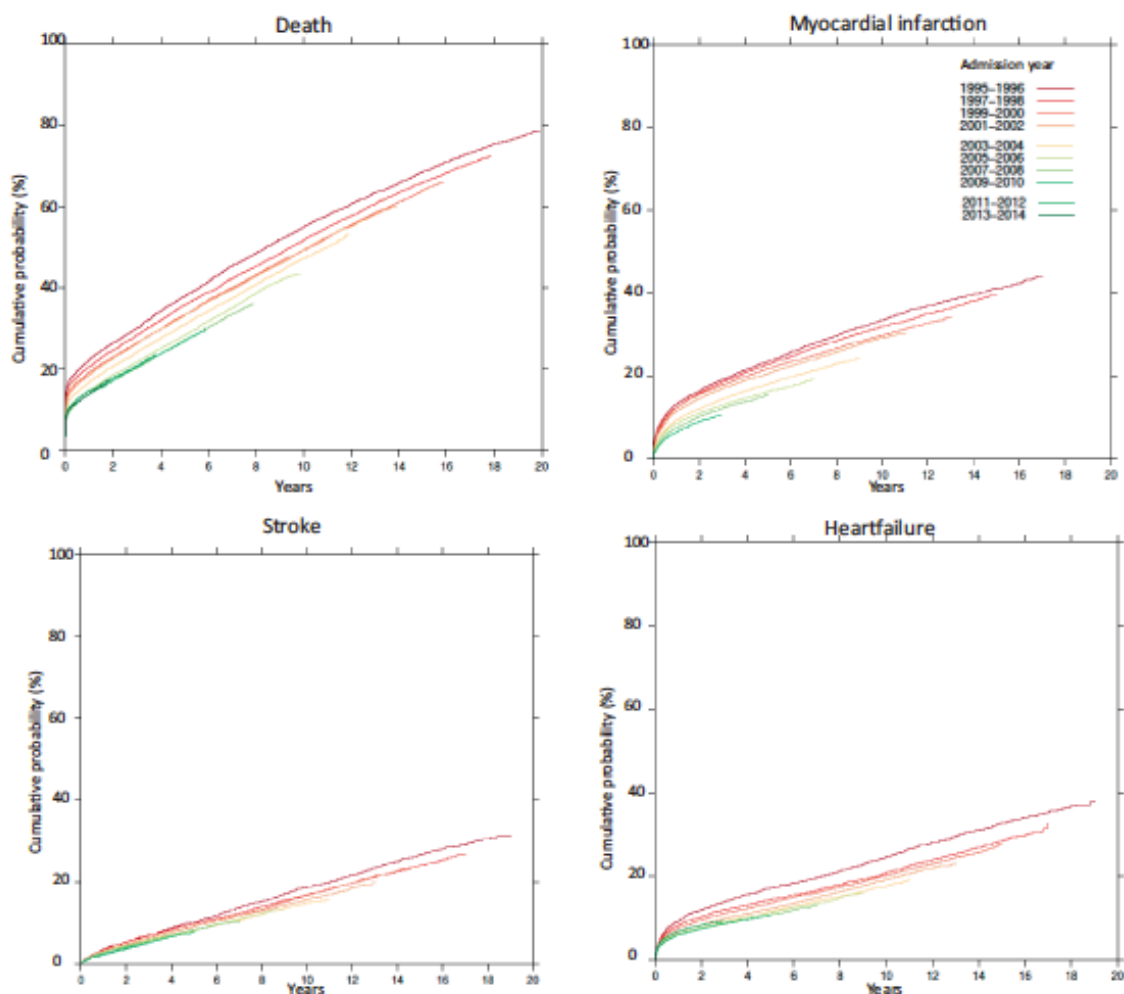


**Фигура 8. Придържане към препоръките за лечение на STEMI**

По отношение на прогнозата за 20 години вътреболнична, 30-дневна и 1-годишна смъртност от всички причини се установява понижение от 13,6%, 15,8% и 22,1% през 1995/96 г. на 7,8%, 9,2% и 14,1% през 2013/14 г. Това се дължи главно на намаляване на сърдечно-съдовата смърт, която намалява съответно от 13,2%, 15,2% и 20,1% до 7,2%, 8,5% и 11,6%. Когато едногодишната смъртност е сравнена с възрастова, полова и календарна корекция спрямо общата популация, стандартизираното съотношение на заболяемост намалява от 5.54 [95% доверителен интервал (CI) 5.35–5.73] в пъти по-висока за 1995/96 г. до 3,74 (3,47–4,03) в пъти по-висока през 2013/14 г. ( $< 0,001$ ). След стандартизация и корекции за промени в демографията и базисните характеристики, все още се отчита намаление на едногодишната смъртност. Ако пациентите имат същата



демография и изходни характеристики както през 2013/14 г., то едногодишната смъртност би намаляла от 16,4% през 1995/96 г. на 14,1% през 2013/14 г.



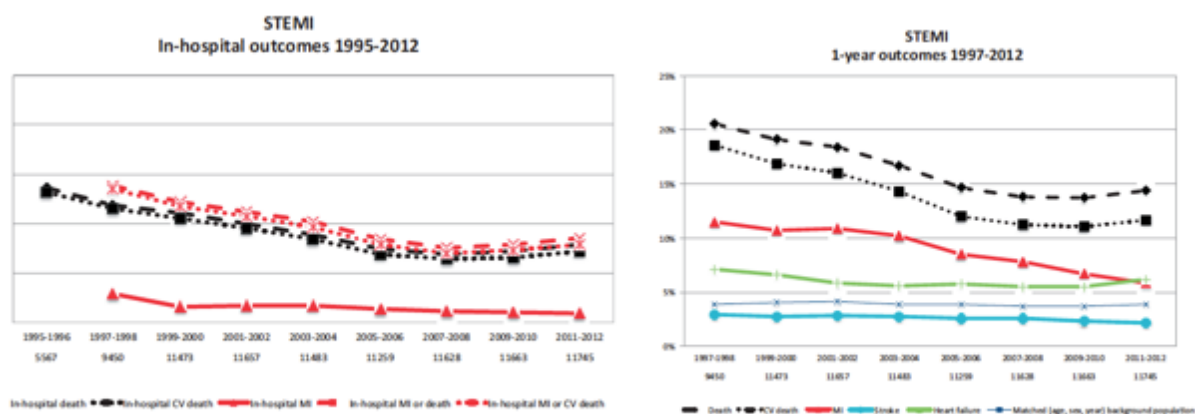
**Фигура 9. Връзка между базираното на доказателства лечение и редуцията на нежелани събития при пациентите със STEMI**

В заключение, подобрението при вътреболничната преживяемост се дължи на все по-голямото навлизане на реперфузионната терапия, основно на първичната PCI. По отношение на едногодишната преживяемост, резултатите показват, че не само реперфузията и реваскуларизацията, но и широкото използване на Аспирин, P2Y12-блокери, бета-блокери, ACE/ARB и статини допринасят за по-ниските нива на MACE.

Наблюдава се намаляване на усложненията при нефаталните сърдечно-съдови събития. В периода между 1997/98 г. и 2011/12 г., едногодишният риск от реинфаркт намалява от 11,5% до 5,8%, инсулт от 2,9% до 2,1% и сърдечна недостатъчност от 7,1 до 6,2%.

Стандартизираният едногодишен риск (с корекция за промени в демографията и изходните характеристики) за миокарден инфаркт и композитната смъртност и миокарден инфаркт намаляват от 9,6% и 23,5% на 5,8% и 19,1%.

Промените в терапевтичния подход са „най-драматични“ в периода 1994 г. - 2008 г., като и след това остават постоянно високи нива на придържане към терапията над 70-90% при всички пациенти. Намаляването на МАСЕ остава непроменено от 2008 г. до края на изследвания период (фигура 10).



**Фигура 10. Редукция на вътреболничната прогноза и едногодишната прогноза при пациентите със STEMI**

Тези констатации показват, че вероятно е невъзможно по-нататъшно намаляване на честотата на нежеланите събития чрез допълнително разширяване на настоящите терапевтични подходи, защото очевидно те са достигнали своя оптимум. Важно е да се осъществява по-последователен и систематичен подход към нелекуваните пациенти подгрупи, допълнително да се подобрят времената за реперфузия и да се модифицират установените терапии (напр. чрез нови катетър базирани технологии и/или алтернативни медикаменти от същия клас).

Задържането на нивата на придържане към утвърдените терапии и честотата на МАСЕ през последните 5–10 години, отчетливо показва необходимост от намиране на нови и по-ефективни лечебни концепции за пациентите със STEMI, тъй като все още са с нива на едногодишна смъртност около 3,7 пъти по-високи от общата популация и с около 19% риск от смърт или MI през следващата година.

Тенденцията за двуфазово развитие на базираните на доказателства терапевтични стратегии - от бързо нарастване в периодите 1999/2000 г. до 2007/2008 г. и последващо

плато след това, се наблюдава и в други страни - САЩ, Великобритания, Нова Зеландия, Франция и Германия, с разлика във времевите интервали на проучване в отделните региони. Намаляване на риска от повторен МИ, както и на краткосрочната смъртност при пациенти със STEMI в периода 2007–2008 г. се наблюдава в редица проучвания [302, 316].

Потвърждава се и липсата на допълнително намаляване на смъртността през последните години [297].

### **1.10. Фактори, повлияващи риска и прогнозата на STEMI. Рискови групи.**

#### ***Пол и възраст***

Обяснението за половите различия в представянето на симптомите на ОМИ остава все още неясно [57]. Редица проучвания подкрепят биологичния механизъм на разликите в клиничното представяне, основани на пола и считат, че мъжете имат по-висок риск от ОМИ, отколкото жените [160], включително и в проучване на М. Миланова мъжете са 64,4%, жените 35,6% [3].

В повечето проучвания и регистри при болни с ОМИ, женският пол е с по-голям процент усложнения и смъртност.

В голям корейски регистър, публикуван през 2018 г., за периода 2005-2011 г. с включени 17 021 пациенти, е установена обща вътреболнична смъртност – 12,2% за жените и 5,5% при мъжете. При възрастовата група 60-69 г. смъртността при жените е 8,1% и 5,9 при мъжете; в групата на 70-79 г. смъртността е 12,6% при жените и 9,2% при мъжете и в групата  $\geq 80$  г. смъртността е 20,2% при жените и 19,0% при мъжете. Данните са за смъртност в рамките на 30 дни [70].

В румънски регистър RO-STEMI с 15 076 пациенти, жените са 27,8%, но отново са с по-висока смъртност - 10,9%, а при мъжете е 5,4% [36].

В повечето проучвания средната възраст на изява на STEMI е между 60 и 70 годишна възраст - в SWEDENHEART е 70 г. (IQR 60-79г.) [297], в RO-STEMI е 61,4 г. [36], при Hosseiny и съавт. е 62,3 г., като установяват, че възрастта над 75 г. е независим рисков фактор.

### ***Захарен диабет***

Установено е, че наличието на захарния диабет влияе върху прогнозата и клиничния изход от МИ. При пациенти, получили едно и също лечение, ЗД е свързан с двукратно увеличение на смъртността, както и с 1,5 пъти увеличение на МАСЕ [319].

Съществуват данни за прогностичното значение и на завишените стойности на кръвната захар по отношение на болестността и смъртността при пациентите със STEMI, дори преди да са достигнати таргетните стойности за поставянето на диагнозата ЗД, като този ефект е правопропорционален на регистрираната стойност [172].

### ***Артериална хипертония***

Артериалната хипертония е сред основните рискови фактори за развитие на ССЗ, но по отношение на влиянието ѝ върху прогнозата на ОМИ, съществува разнопосочност на данните. Според проучването GISSI-2, в което са изследвани пациенти със STEMI, подложени на фибринолиза, анамнезата за наличие на АХ е свързана с по-висока вътреболнична и 6-месечна смъртност [35].

Данните от TIMI проучването показват, че анамнезата за хипертония е свързана с 54% по-висок риск от СС събития [85]. Съществуват данни за неутрален [267] и дори положителен ефект на АХ върху преживяемостта при МИ [85].

### ***Дислипидемия***

Данните от португалски регистър за ОКС са обобщени от Mateus и съвт., които разпределят пациентите в 3 групи, в зависимост от стойностите на LDL и HDL-холестерола. След изравняване по отношение на останалите прогностични рискови фактори (възраст, ЗД, САН), те установяват сигнификантно по-висока вътреболнична смъртност в групата с най-ниските стойности на LDL-холестерол, като такава зависимост не е наблюдавана за HDL-холестерола [112].

### ***Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)***

През последните десетилетия ХБЗ се очерта като един от най-сериозните прогностични фактори при STEMI. Дори леко редуцираната бъбречна функция води до влошаване на прогнозата при ОКС. При достигане на стойности 70-90 ml/min (eGFR), всяко намаляване с 10 ml/min е свързано с увеличение на риска от смърт с 10-14%.

В допълнение към прогностичната информация, изясняването на налично ХБЗ при болни със STEMI е важно поради факта, че извършването на първична PCI и обременяването с контраст може да влоши предшестващо увреждане на бъбречната функция. ХБЗ се среща значимо повече сред жени със STEMI, фактически половината

от тях са поне със средностепенно засягане. Честотата е по-голяма от тази в общата популация. Наличието на ХБЗ е свързано с два пъти по-висок риск от вътреболнична смъртност при двата пола, като редуцираният eGFR е силен независим рисков фактор за краткосрочна и дългосрочна смъртност. Вероятно по-голямата честота на ХБЗ при жените със STEMI обяснява двойно по-високата смъртност, отколкото при мъжете със STEMI [285].

### ***Преживян миокарден инфаркт***

Повече от 20% от пациентите с ОМИ в настоящата практика са с преживян в миналото МИ. И докато ролята му като рисков фактор за влошаване на дългосрочната прогноза е добре известна [115], в обсервационното проучване на LanShen и съвт. е изследвана прогностичната му роля в краткосрочен план, като се установява увеличена вътреболнична смъртност при предходен STEMI (5,9 vs 5,2%) и предходен NSTEMI (4,3 vs 3,4%). След корекция по отношение на останалите рискови фактори, се установява, че допълнителен риск от смъртен изход при пациентите с предходен STEMI няма, а е малък при пациентите с предходен NSTEMI [140].

Abtahian и съвт. анализират данните от NCDR ACTION регистъра по отношение влиянието на инсулта върху прогнозата и доказателство-базираната терапия на пациентите със STEMI и NSTEMI. Установяват, че инсултът е по-чест при пациентите с NSTEMI (9,3%), отколкото при тези със STEMI (5,1%). Пациентите със STEMI и преживян мозъчен инсулт, по-рядко получават реперфузионна тромболитична терапия или PPCI, и са имали значително по-големи door-to-needle и door-to-balloon забавяния, в сравнение с тези със STEMI и без предходен ИМИ. При уеднаквяване на демографските показатели се установява, че пациентите със STEMI и ИМИ са със сигнификантно по-висок риск от смъртен изход, МИ, инсулт и нежелани СС събития [166].

### ***Периферно-съдова болест***

Добре известна е асоциацията между ПСБ и ИБС, като двете състояния могат да се разглеждат като различна локализация на един и същ болестен процес – атеросклерозата. Двете клинични състояния имат едни и същи рискови фактори, като се наблюдават различия във влиянието им в зависимост от локализацията. Популацията с ПСБ и МИ са високо рискова популация с множество придружаващи заболявания (ЗД, АХ, предшестваш МИ) и лош клиничен изход. След изравняване на останалите прогностични фактори, в едно обсервационно обследване е установено, че ПСБ при МИ е свързана с по-висока честота на MACE (HR 1.35, 95% CI 1.27 to 1.44), смъртност (HR

1.59, 95% CI 1.43 to 1.76), реинфаркт (HR 1.59, 95% CI 1.43 to 1.76), инсулт (HR 1.27, 95% CI 1.05 to 1.53), СН (HR 1.29, 95% CI 1.20 to 1.40) и кървене (HR 1.26, 95% CI 1.09 to 1.47) [15].

В подгрупа на регистъра MONIKA/KORA са проследени 4 307 пациенти, като 303 (8,9%) от тях са с ПСБ. Установена е сигнификантна разлика в ранната 28 дневна смъртност при пациентите с ПСБ, 7,3%, спрямо 2,9% при пациентите без ПСБ. Тази тенденция се запазва и при 11 годишното проследяване. Интересно наблюдение е, че освен високорисковия профил на пациентите с ПСБ, при тази група се наблюдават сериозни отклонения в терапията – ограничена употреба на бета-блокери, АСЕ/АРБ, антиагреганти и т.н. Това води до допълнително снижение на преживяемостта [204].

В големия германски регистър на Fresinger и съавт. с 270 026 STEMI пациенти, от които с ПСБ 3,4%, се отчита значително негативно повлияване на вътреболничната смъртност при налична ПСБ, 15,6% (ПСБ) спрямо 12% (без ПСБ). Въпреки че женския пол е предиктор на по-висока вътреболнична смъртност, наличието на ПСБ е свързано със значително по-голям негативен ефект при мъжете +60%, спрямо жените -11% [212].

#### ***Преживян мозъчен инсулт***

Исхемичният мозъчен инсулт, заедно с МИ, са имат основно значение за смъртността, заболяемостта и инвалидизацията на населението в развитите страни. Някои основни рискови фактори са общи за двете състояния, което определя и честата им асоциираност при някои пациенти. FarhadAbtahian и сътр. анализират данни от NCDR ACTION регистър за влиянието на инсулта върху прогнозата и вида на получената терапия при пациентите със STEMI и NSTEMI. Установяват, че инсултът по-често се среща при пациентите с NSTEMI (9,3%), отколкото при тези със STEMI (5,1%). Пациентите със STEMI и преживян исхемичен мозъчен инсулт по-рядко получават реперфузионна тромболитична терапия или PPCI и имат значително по-големи door-to-needle и door-to-balloon забавяния, в сравнение с тези със STEMI и без предходен ИМИ. Пациентите с NSTEMI и ИМИ значително по-рядко са подлагани на диагностична катетризация и PCI, в сравнение с тези с NSTEMI без предходен ИМИ. При уеднаквяване на демографските показатели, се установява, че пациентите със STEMI и ИМИ са със сигнификантно по-висок риск от смърт, МИ, инсулт и големи нежелани СС събития [166].

### ***Предходна PCI***

Процентът на пациентите с предходна PCI нараства през последните години [297], но прогностичната роля при STEMI не е достатъчно изяснена. В проучване на 1 649 пациенти се установява, че 5,6% от тях са с предходна CABG и 15,7% са с предходна PCI, като намират асоциация с по-лоша прогноза само при пациентите с оперативна реваскуларизация [20].

Hosseiny и сътр. установяват сигнификантна разлика в преживяемостта в групата с предходна PCI и е определена като независим предиктор за смърт [160].

### ***Предходна оперативна реваскуларизация (CABG)***

Gruberg и съавт. (2015) в голямо проучване на пациенти със STEMI установяват, че пациентите с предишна CABG, подложени на първична PCI, са по-склонни да имат забавяне на реперфузията, но коригираните към риска вътреболнични резултати са подобни на тези при пациенти без предишна реваскуларизация. Не са наблюдавани значителни разлики в навременността на реперфузията и резултатите при пациенти с анамнеза за PCI в сравнение с пациенти без предишна реваскуларизация. При болни, подложени на CABG, предоперативното антикоагулационно лечение с Хепарин може да представлява рисков фактор за фатален инфаркт на миокарда.

### ***Роля на комбинираните рискови фактори***

Съчетаването и ролята на множество рискови фактори е проучено в анализа PRECLUDE II, като част от регистъра SWEDENHEART. В проучването са включени 100 879 пациенти с интервенционално лекуван МИ в периода 2006-2014 г. От тях 20,6% са със ССС/МИ/ИМИ и 5,9% са с голямо кървене. Оценени са 6 рискови фактора, свързани със ССС/МИ/ИМИ и с голямо кървене – възраст > 65 години, ХБЗ, захарен диабет, многоклонова коронарна болест, предходно кървене и преживян МИ. Проследяването трае средно 3,6 години. По-голямата част от пациентите са с два или повече рискови фактора (53,5%), докато 18% са без установени рискови фактори. Когато са оценени пациентите без предходно кървене, увеличаването на броя рискови фактори води до значително увеличение на исхемичните събития, докато честотата на кървене се увеличава минимално. Установява се седемкратна разлика в процентите на исхемични събития и хеморагични събития. При пациентите с предходно кървене исхемичните събития са със сходна висока честота при съчетание на множество рискови фактори, но честотата на кървене е значително по-голяма.

Рискови фактори	Брой пациенти	Събития/100 човекогоди (95% CI)	
		СС смърт/МИ/инсулт	Значително кървене
МКБ+ХБЗ+диабет+предходен МИ+≥65г.	1,283	25.9	3.1
МКБ+ХБЗ+диабет+предходен МИ	161	22.7	2.6
МКБ+диабет+предходен МИ+≥65г.	271	21.4	3.2
ХБЗ+диабет+предходен МИ+≥65г.	316	19.2	2.2
МКБ+ХБЗ+предходен МИ+≥65г.	2,141	18.3	2.6
МКБ+ХБЗ+диабет+≥65г.	1,882	17.9	3.1
ХБЗ+предходен МИ+≥65г.	775	13	2.3
МКБ+ХБЗ+предходен МИ	124	12.8	2
МКБ+ХБЗ+≥65г.	5,310	12.4	2.7
ХБЗ+диабет+≥65г.	926	11.8	2.5
МКБ+предходен МИ+≥65г.	3,483	10.9	2.1
Диабет+предходен МИ+≥65г.	534	10.5	2.5
МКБ+диабет+предходен МИ	683	10.2	1.3
МКБ+диабет+≥65г.	2,989	9.9	2.1
МКБ+ХБЗ+диабет	332	8.7	1.9
ХБЗ+диабет+предходен МИ	50	8.6	3.9
Диабет+предходен МИ	359	8.2	2.2
ХБЗ+≥65г.	4,167	7.8	2.4
Предходен МИ+≥65г.	1,771	7.4	1.8
ХБЗ+диабет	174	6.9	2.6
МКБ+ХБЗ	537	6.5	1.2
МКБ+предходен МИ	1,522	6.2	0.8

Таблица 3. Рискови фактори и исхемични/хеморагични събития без предшестващо кървене

Рискови фактори	Брой пациенти	Събития/100 човекогоди (95% CI)	
		СС смърт/МИ/инсулт	Значително кървене
ХБЗ+предходен МИ	87	6.2	1.7
МКБ+≥65г.	13,674	5.9	1.9
Диабет+≥65г.	1,893	5.9	2.1
МКБ+диабет	1,891	5.5	1.1
Предходен МИ	1,206	5.2	1
ХБЗ	726	4.3	1.1
Възраст ≥65г.	14,111	3.8	1.5
МКБ	10,161	3	0.7
Диабет	1,811	3	0.9
Без рискови фактори	16,863	1.9	0.7

Таблица 4. Рискови фактори и исхемични/хеморагични събития при предшестващо кървене



Заклученията от този анализ са, че на базата на получените резултати е разумно да се разработят нови профилактични мерки. При пациентите след първична PCI и оценка на риска от кървене да се предложат стратегии за продължителна ДААТ при нискорисковата група (на базата на утвърдените скали) и краткосрочна ДААТ при високорисковата група. Все пак се налага основният извод и за двете групи, че какъвто и да е риска от кървене, исхемичния риск е значително по-голям [243].

#### ***Време симптом до балон (SBT)***

Времето от регистриране на симптоматиката на ОМИ до провеждане на интервенцията, според Европейското ръководство за мениджмънт на пациентите със STEMI [77] и П. Кръстев [2] е определено като преди и след 12 часа. В проучванията на Terkelsen и съавт. [299], Rollando и съавт.[133] категорично се доказва връзката между началото на симптоматиката до интервенцията и смъртността. Terkelsen доказва hazard ratio 1.10 [95% confidence interval, 1.04-1.16] за всеки час забавяне на интервенцията. В проучването на Hosseiny и съавт. времето „симптом до балон“ (SBT) над 360 мин. е независим рисков фактор за смърт при проследяването [160] и неговото редуциране е изключително важно за намаляване на вътреболничната смъртност [133]. Установено е, че оптимизирането на вътреболничните времена (door-to-balloontime) не води до намаляване на смъртността [249], следователно единствената възможност е съкращаване на доболничните закъснения [205].

#### ***Съдов достъп***

Основните разлики по отношение на показанията за интервенционен достъп са за пациенти с хеморагии, MACE или повторни интервенции в рамките на 12 месеца. Данните от 43 проучвания на трансрадиален срещу трансфеморален достъп са систематизирани в метаанализ, публикуван през 2017 г. Установено е, че при трансрадиалния достъп има по-малко хеморагични усложнения, икономически е по-изгоден, с по-нисък процент болнична смъртност и с по-малко усложнения на мястото на достъп, в сравнение с трансфеморалния. Въпреки това, процедурите се по-дълги и излагането на радиационно облъчване е все още притеснително по отношение на трансрадиалния достъп [171].

### ***Локализация на инфаркта***

Предната локализация е свързана със сигнификантно по-висока смъртност от долна и латерална локализация. Изследване, което сравнява резултатите от изхода и усложненията при преден и долен инфаркт, установява, че пациентите с преден МИ са с по-висока честота на болнична смъртност (11,9% срещу 2,8%), на обща смъртност (27% срещу 11%), на сърдечна недостатъчност (41% срещу 15%), значителна камерна ектопия (70% срещу 59%) и регистрирана понижена фракция на изтласкване при постъпването (38% срещу 55%), в сравнение с пациенти с долен МИ [145].

За спонтанните STEMI се потвърждава по-висока честота на долна локализация на МИ в редица проучвания [80, 256]. Нюман и съавт. при 4 845 пациенти със STEMI установяват долна локализация при 37,2%, предна при 32,8% и латерална при 13,2% [256]. В голямо проучване на полски автори е сравнена локализацията на „виновната“ артерия при STEMI и NSTEMI. В групата със STEMI са изследвани 4 581 пациенти и е установена сходна тенденция на локализацията – преимуществено долна, следвана от предна и латерална. Установено е, че предната локализация е свързана с най-кратко време от приемането до интервенцията, най-честа изява на СН при постъпването, ниска фракция на изтласкване, голяма инфарктна зона, ниска честота на TIMI 3 кръвоток. Пациентите с тотална оклузия имат висока вътреболнична смъртност [80].

### ***Сърдечна недостатъчност (СН) и STEMI***

ИБС е най-честата причина за развитие на застойна сърдечна недостатъчност [102]. Острият STEMI е независим предиктор за развитие на СН при постъпването и нейната изява е свързана със значително по-голяма смъртност [143]. Във връзка с широкото приложение на първичната PCI, смъртността и честотата на реинфаркт намаляха значително и сега вниманието е насочено към редукция на постинфарктната СН, поради нейното влияние върху крайната прогноза след спешната реперфузионна терапия на STEMI.

### ***Шок***

Raupan и съавт. [135] представят метаанализ на 20 серии от общо 89 пациента с периперативен ОМИ. Голямата вариабилност на ранната смъртност се потвърждава от техните резултати – болните са разделени на хемодинамично стабилни и хемодинамично нестабилни. И докато смъртността е 0% при първите, то при оперираните болни с лоша хемодинамика тя е 32.2% (p=0.015).

Хемодинамично нестабилните пациенти имат значително повече спешни коронарни интервенции, отколкото хемодинамично стабилните пациенти [47/62 (75,8%) срещу 3/13 (23,1%) съответно,  $p = 0,0006$ ]. Въпреки това, в хемодинамично нестабилната група пациенти, краткосрочната смъртност не се различава от тази на пациентите, които са получили спешна коронарна интервенция спрямо тези, които не са претърпели такава [14/47 (29,8%) и 6/15 (40%), ( $p = 0,53$ )].

В GUSTO I установяват, че кардиогенен шок настъпва при 7,2% от пациентите със STEMI, но е свързан с 58% от смъртните случаи за 30 дневен период [225].

#### ***ЕхоКГ фракция на изтласкване на ЛК (ФИ%)***

Проспективно кохортно проучване, включващо 2 030 пациенти, установява, че 30-дневната смъртност на пациентите с ниска фракция на изтласкване (HR: 9,81, 95% CI: 5,23 до 18,42,  $p < 0,0001$ ) и 3 годишната смъртност (HR: 5,03, 95% CI: 3,37 до 7,50,  $p < 0,0001$ ) са значително по-високи в сравнение с пациентите с нормална фракция на изтласкване [167].

Проучване на Ziliang Ye установява разлика по отношение на вътреболничната смъртност при пациенти с ФИ < 50% и с ФИ над 50%, независимо от реваскуларизацията [163].

#### ***ТІМІ кръвоток***

Известно е, че „ТІМІ 3 кръвоток трябва да е целта на реперфузионната терапия“ [44].

Сравнителните проучвания за РОВА (РТСА) срещу фибринолиза, РОВА срещу стентирание имат историческо значение. Новите генерации медикамент-излъчващи стентове се доближават до „идеалния стент“ – висок процент процедурен успех, нисък процент усложнения, рестенози, стент тромбози и др. Друг важен напредък е, че за все повече стентове се доказва безопасност при кратки режими на ДААТ – 1 месец, което до скоро беше валидно само за BMS [162].

Обобщен анализ на данни при 5 498 пациенти в няколко ангиографски проучвания за реперфузия при STEMI показват разлики в смъртността, когато ангиографските находки са стратифицирани по степента на ТІМІ кръвоток. Пациентите с ТІМІ 0 или ТІМІ 1 поток са с най-висока смъртност – съответно 9,3%, ТІМІ 2 е свързан с междинна смъртност – 6,1% и най-ниска смъртност е наблюдавана при пациенти с ТІМІ 3 кръвоток – 3,7% [44].

По данни от PCI регистъра на EuroHeart Survey, публикувани през 2013 г. на базата на 47 407 PCI процедури е установено, че при STEMI пациентите има сигнификантна разлика между финален TIMI 3 и TIMI 0-2 по отношение на болнична смъртност - 3,9% срещу 17,7% [59].

### **1.11. Анемия и STEMI**

Честотата на понижените нива на хемоглобин в общата популация се оценяват на 30%, като засягат и двата пола във всички възрасти. При жените преобладава от 15 годишна възраст до зряла възраст. В по-напреднала възраст засяга и двата пола, като над 80 годишна възраст е 42%. Най-честата причина за анемия е желязният дефицит. При възраст над 65 години причините са разнообразни (ХБЗ, недोхранване, окултни кръвоизливи, гастроинтестинално кървене, антитромбоцитни медикаменти и др.), както и свързани с хронични заболявания. При 40% от хоспитализираните и 47% от институционализираните пациенти се установява анемия. Тя е свързана с редуциран физически капацитет, мускулна слабост, по-чести хоспитализации и повишен риск за смърт [273].

Проучването и анализът на приети по спешност и починали болни на възраст над 80 години в УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов", извършен от П. Атанасов, показва увеличаване на леталитета с нарастване на възрастта - четири пъти повече при болните на възраст над 80 години в сравнение с групата болни на възраст от 18-64 години.

При съпоставяне на леталитета при болни на възраст над 80 години с анемия и без анемия, установява почти два пъти по-висока смъртност при тези с анемия - 11,7% спрямо 6,4%, без анемия. При това, леталитетът при жените с анемия е значително по-висок от този при мъжете - 62,8% спрямо 37,2%. Хоспитализираните в интензивните отделения жени с анемия са повече в сравнение с мъжете, като тази тенденция се запазва и по отношение на леталитета, който е 76,5% при жените и 23,5% при мъжете.

Налице е тенденция за повишаване на смъртността с увеличаване броя на придружаващите заболявания и в двете групи. Честотата на леталитета при болните с две и три придружаващи заболявания е почти два пъти по-висока у болните с анемия в сравнение с тези без анемия [5].

Анемията е често съпътстващо заболяване сред пациентите със STEMI и наличието ѝ е свързано със значително увеличение на MACE [136]. Анемията, предхождаща перкутанна коронарна интервенция PCI и CABG също е често срещана и

свързана с повишена заболеваемост и смъртност [245]. Има няколко физиологични механизма, с които се обяснява корелацията на анемията с по-лоша прогноза по време на миокарда исхемия. Освен това се наблюдават по-ниски нива на придържане към препоръчаната от ръководствата терапия, което също води до нежелани събития [131].

Данни от големия регистър ACTION-GWTG с включени 92 686 пациенти, показват, че 16,9% от пациентите със STEMI са с анемия. Ниските нива на хемоглобина при постъпването са асоциирани със сигнификантно по-напреднала възраст, женски пол и превалиране на съпътстващи заболявания. Също така увеличаването на степента на анемията се асоциира с високи нива на СН и кардиогенен шок. Ниските нива на хемоглобина са свързани с повишени NT-proBNP и тропонин при постъпването.

Високите степени на анемията са свързани с по-малка вероятност за употреба на антикоагуланти (Хепарин, Фондапаринукс или Бивалирудин), Пв/Ша инхибитори, бета-блокери и ACE/ARB инхибитори (даже и при пациенти с фракция на изтласкване ФИ < 40 %), дори и след коригиране на демографските показатели и коморбидност.

Интересна находка е, че при пациентите с анемия е по-вероятно извършване на първична PCI, в сравнение с тези без анемия, но при тях има по-нисък процент на стентирание. При стентиранияте пациенти има по-малко имплантирани DES (47,1% спрямо 55,4%,  $p < 0,01$ ).

По отношение на смъртността има значима разлика между двете групи - при пациентите без анемия е 4%, докато при тези с тежка анемия достига до 20,2%. Дори след коригиране на основните коморбидности и променливите при постъпването, има статистически значима зависимост между анемията и смъртността. Същите резултати се получават след корекция по отношение на терапията клас I, препоръчана от международните ръководства, т.е. анемията е независим рисков фактор за нежелани събития [132].

Кръвопреливането не променя този риск, дори се докладва увеличение на краткосрочната смъртност [131].

В по-ново проучване на Wester и съавт. е установена честота на анемията 14,4% сред 5 482 пациенти с ОКС. Пациентите с анемия са в напреднала възраст ( $p < 0,001$ ), от женски пол ( $p = 0,034$ ) и са с нисък BMI ( $p < 0,001$ ). От останалите рискови фактори, пациентите с анемия имат по-често бъбречна недостатъчност, захарен диабет, артериална хипертония, тютюнопушене, известна коронарна болест, преживян ИМИ, сърдечна недостатъчност ( $p < 0,001$ ). По-често се представят със STEMI и Killip клас 3

или 4 ( $p < 0,001$ ). Радиалният достъп и употребата на по-мощни P2Y12 инхибитори са по-рядко използвани при пациентите с анемия. Установени са по-високи средни пикови нива на hs-Tn, както и по-ниска ФИ. При тях по-често се налага хемотрансфузия ( $p = 0,013$ ), а при изписването по-рядко получават базираната на доказателства терапия, като Аспирин и Тикагрелор. По отношение на смъртността, пациентите с ОКС и анемия имат по-висока смъртност за 180 дневен период, спрямо пациентите без анемия (6,9% спрямо 2,1%,  $p < 0,001$ ). Същата находка се наблюдава при показателя реинфаркт (4,3% срещу 1,9%,  $p < 0,001$ ).

Пациентите с хемоглобин  $< 100$  g/L имат почти 10 пъти по-голяма смъртност, 6 пъти по-голяма вероятност за реинфаркт и 3 пъти по-голяма вероятност за кървене в сравнение с тези с нормален хемоглобин.

Интересното е, че радиалният достъп се използва по-рядко при пациенти с анемия, вероятно защото те са в по-тежко състояние и пункцията на радиалната артерия се счита за по-трудна. Това може да се дължи на по-тежка артериосклероза или на хемодинамична нестабилност и затова е предпочетен феморален достъп.

В заключение, анемията е маркер за висок риск и има директни физиологични последици, но също така води до отклонения в препоръчаната от ръководствата терапия. Затова при комплицираните пациенти с анемия и съпътстваща коронарна болест е необходим мултидисциплинарен подход, за да се постигне максимална полза и да се минимализира риска [154].

### **1.12. Вътреболничен STEMI**

Вътреболничният STEMI е самостоятелна клинична група с епидемиология, честота и прогноза, различни от STEMI възникнал в извънболнична среда. Пациентите са в по-напреднала възраст, по-често са със съпътстващи заболявания и коагулопатии. По-рядко се представят с типична стенокардна симптоматика и по-малко вероятно е извършването на диагностична катетеризация и извършване на PCI, по-често развиват хеморагични усложнения и кардиогенен шок и нивата на смъртност достигат 42% [98]. Вътреболничният STEMI се описва при от 1% до 20% от лекуваните инфаркти в болниците. Поради липса на стандартна дефиниция на вътреболничен STEMI има сериозно разминаване в данните за честота, терапевтичните стратегии и изход. Смъртността в различните проучвания надвишава с 2 до 10 пъти тази при извънболничните инфаркти. Основната причина са закъсненията са на няколко нива:

- 1) Закъснение при извършване на ЕКГ; 2) Закъснение при интерпретацията на ЕКГ;
- 3) Закъснение на активацията на STEMI мрежата (или екип на разположение) [200].

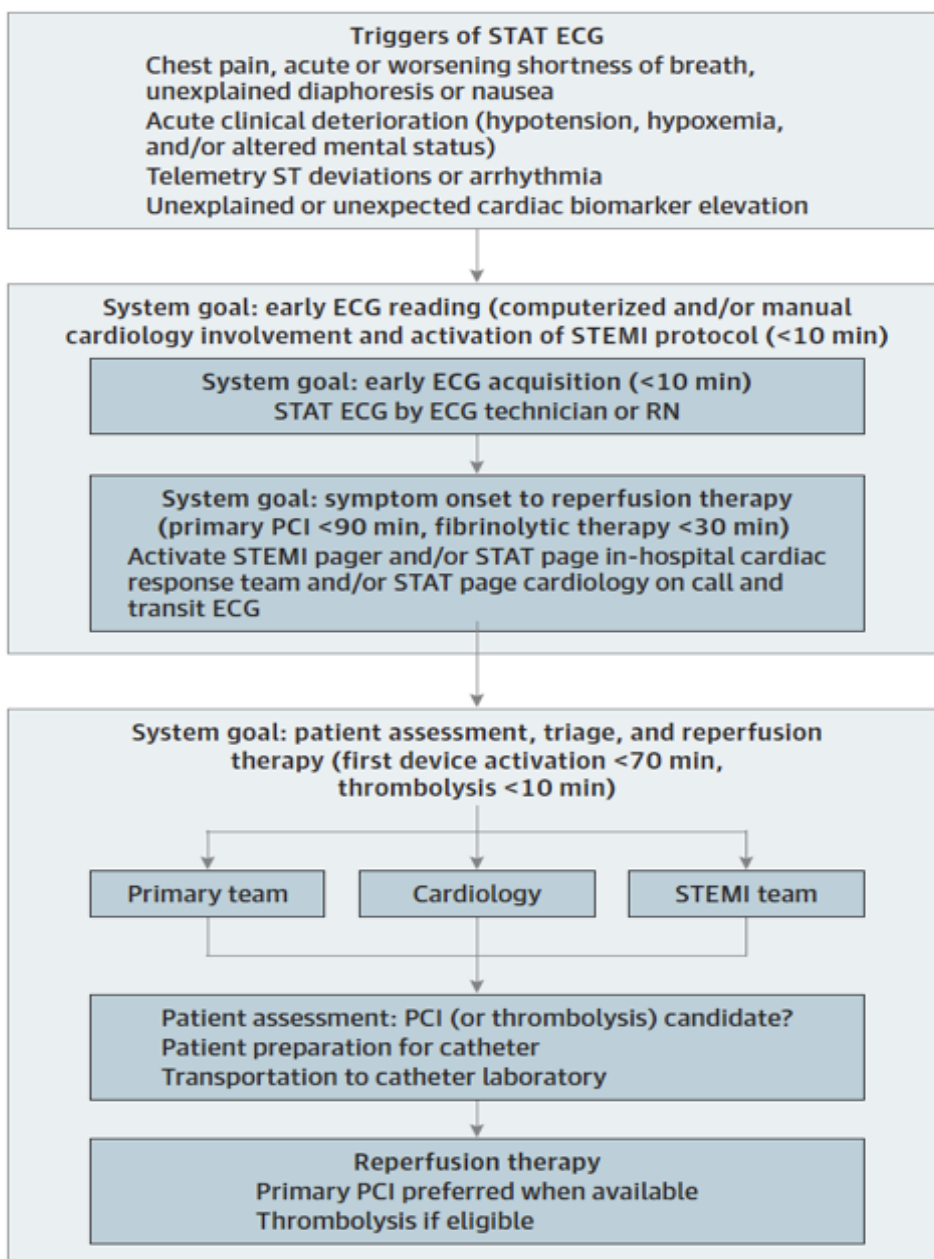
В САЩ има разработени няколко програми за подобряване на качеството, като се докладва редукция на закъсненията със 72%, удвоен брой на откритите вътреболнични STEMI със 100% извършени диагностични сърдечни катетеризации и 73% rPCI и намаляване на вътреболничната смъртност от 15,4% на 5,3% [58].

Предложената дефиниция от национален консорциум (САЩ) от клиницисти, изследователи и академичната общност, включени в разработката на многоцентровата програма за подобряване на качеството при вътреболничен STEMI включва освен новопоявила се ST елевация и някои от следните критерии:

- Повишени сърдечни биомаркери, според съвременната дефиниция за МИ.
- Ангиографска находка за артериална тромбоза, емболия, коронарен спазъм, спонтанна дисекция, стент тромбоза, TIMI 1 или коронарна оклузия, които кореспондират със зоната на ST елевация.
- Внезапно и необяснимо влошаване в хемодинамиката (хипотония или новопоявил се белодробен оток)
- Новопоявили се сегментни нарушения в кинетиката (ЕхоКГ), които съвпадат със зоната на ST елевация.

Програмата включва още:

1. Обучение на болничния персонал (лекари, сестри, помощен персонал) за опасността от възникване на вътреболничен STEMI и значението на бързата диагноза, триаж и лечение.
2. Изграждане на система за оповестяване на ЕКГ, бърза интерпретация, диагноза на STEMI, рискова стратификация.
3. Общоболничен протокол, приет от всички заинтересовани звена, с цел бързи решения за реперфузионна терапия.
4. Въвеждане на общоболничен регистър за оценка на терапевтичните и клинични резултати, с цел оценка на дейността и подобрене на показателите.



**Фигура 11. Алгоритъм на работната група за поведение при вътреболничен STEMI**

Акцентите са върху алармиращите клинични признаци, бързата оценка, ЕКГ <10 мин, използване на всички съвременни средства за комуникация, с цел скъсяване на времето за интерпретация на ЕКГ от специалист, активация на STEMI протокола (<10 мин) и навременна реперфузионна терапия PCI (<90 мин), тромболиза (<30 мин) [98].



## **2. ПЕРИОПЕРАТИВЕН ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ (ПОМИ)**

### **2.1.Значимост на проблема – честота на оперативните интервенции и на периперативните остри миокардни инфаркти.**

През последните няколко десетилетия хирургията бележи значителни успехи и забележително нарастване на броя на извършваните оперативни интервенции. Причината е в развитието и широкото разпространение на постиженията на хирургичните специалности и удължената средна продължителност на живота. Затова и основното увеличение на хирургичните интервенции се наблюдава при възрастни пациенти, които са и с най-висок риск от периперативни усложнения. Демографски данни показват тенденция към увеличаване на броя на пациенти в напреднала възраст със съпътстващи заболявания, които са подложени на операция [50].

Установено е, че възрастните хора се нуждаят от оперативни интервенции четири пъти по-често, отколкото останалата част от населението [118].

От всички съпътстващи заболявания при пациентите, подложени на обща хирургия, сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са най-широко разпространени. Смята се, че при пациентите между 75 и 84 годишна възраст 19% от мъжете и 12% от жените са с някаква форма на ИБС [30].

Възрастта сама по себе си, изглежда е малко отговорна за увеличение на риска от периперативни усложнения. Много по-значими са рисковете, свързани с други фактори, като спешност и значима сърдечна, белодробна или бъбречна болест. Броят на засегнатите индивиди с посочените патологични състояния е по-висок в страните с висока сърдечно-съдова смъртност (ССС), особено в Централна и Източна Европа, към които, се числи и нашата страна. Поради това, в България тези фактори следва да имат по-голяма тежест при оценката на риска за пациента, отколкото само възрастта.

Според изследване на СЗО от 2008 г. броят на извършваните големи хирургични операции в света се изчислява на около 234,2 милиона годишно [153]. Макар че в това число се включват сърдечните и педиатричните операции, броят на несърдечните операции при възрастни е над 200 милиона за една година.

Около 2 милиона пациенти годишно умират в първите 30 дни след голяма несърдечна операция. Един от всеки двама от тези пациенти умира поради сърдечно-съдова причина. Допълнително, 6 до 10 милиона пациенти получават миокарден инфаркт в този 30 дневен период [321].

Според доклад на Кралския хирургичен колеж и работна група на Британския здравен департамент, публикуван през 2011 г. [11], заболяемостта и смъртността при голяма несърдечна хирургия във Великобритания е необосновано висока. Авторите дефинират т.н. „забравена група“ пациенти с висок оперативен риск (5% или по-висок). Според тях, около 170 000 пациенти от тази група са оперирани ежегодно във Великобритания, като 100 000 от тях получават някакво усложнение, а 25 000 умират. При 14 000 спешни хирургически операции ежегодно смъртността е 25%. Авторите установяват, че факторите, свързани с повишен риск от усложнения са възраст, коморбидност, голяма хирургия и спешна хирургия. При пациентите над 80 годишна възраст смъртността доближава 50%. Но дори при болни на 50 години добавянето само на захарен диабет като рисков фактор за една спешна процедура, повишава риска от смърт над 5%. Въз основа на тези наблюдения, в описания доклад се предлагат 9 мерки за подобряване на грижата за хирургичните пациенти. Концепцията се състои в рутинна, редовна и систематична оценка на риска за всеки един хирургичен пациент през време на пролежаването му. Основната цел на такава оценка е подбора на подходящ постоперативен режим и грижа.

Осигуряването на добра периоперативна грижа за високорисковите пациенти не е лесна задача и е свързано с ресурс, организация, ангажиране на специалисти високо в йерархията, гъвкавост и бърз достъп до високоспециализирани изследвания.

Според доклад за спешната и планова хирургия при възрастни, публикуван през 2011 г. само 37.5% от пациентите над 80 години, които са починали до 30-тия ден след операция, са получили качествена периоперативна грижа [157].

Предвид честота на усложненията и смъртността, свързани с големи хирургични операции, хирургичната безопасност следва да се разглежда като важен глобален проблем на общественото здравеопазване.

## **2.2. Честота на сърдечно-съдовите усложнения при несърдечна хирургия**

В България не съществуват единни данни за честотата на сърдечно-съдовите усложнения при несърдечна хирургия. Известно е, че в страната се извършват над 500 000 операции годишно (по данни за 2012 г. от НЦЗИ). Само в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ежегодно се извършват над 25 000 операции. В проспективно проучване на М. Миланова при 508 пациенти с остри хирургични заболявания или травми на корема, оперирани по спешност, са изследвани интраоперативните и постоперативните

сърдечно-съдови усложнения (ССУ). Установени са 289 интра- и 242 постоперативни ССУ по критериите на ACC/АНА, като сред високорисковите критерии са установени 4 интраоперативни МИ и 12 постоперативни МИ, което представлява 3,1% от общия брой пациенти [4].

Докладваната честота на периоперативните сърдечно-съдови усложнения е силно вариабилна. Обикновено периоперативният миокарден инфаркт се определя като най-честото голямо периоперативно сърдечно-съдово усложнение при големите несърдечни операции, което е свързано с лоша прогноза [42].

При проучване на 108 593 пациенти, които са претърпели хирургична интервенция в периода 1991-2000 г. в университетска болница в Нидерландия, периоперативна смърт е настъпила при 1 877 болни (1.7%), от които поради сърдечно-съдова причина при 543 случая (0.5%) [26].

В проучването POISE в групата високорискови пациенти, приемащи Метопролол, честотата на миокарден инфаркт е 4.2%, а при тези, приемащи плацебо – 5.7%. Честотата на сърдечно-съдова смърт е съответно 1.8% и 1.4% [43].

При проспективно проследяване на 3 970 пациенти над 50 годишна възраст, подложени на голяма несърдечна хирургия се установява 2% честота на сърдечно-съдовите усложнения [53]. В същата серия изследвания се определят двете най-чести такива усложнения – белодробен едем (42%) и миокарден инфаркт (41%). Авторите установяват силна взаимовръзка между сърдечните и несърдечните усложнения, като пациентите, които имат единия вид усложнения, са със склонност да получат и от другия вид.

При високорискови пациенти честотата на СС усложнения достига над 40%. В проучването DECREASE при пациенти с известна ИБС, доказана със стрес-ехокардиография и подложени на високорискова съдова хирургия, честотата на СС усложнения е била 33% и 43%, съответно в двете групи [128].

Липсата на еднородност в докладваната честота на периоперативен МИ се дължи не само на нехомогенността на изследваните пациенти – с различен предоперативен риск и с различна степен рискови операции, а също и на нееднаквото дефиниране на периоперативния ОКС за нуждите на проучванията.

### 2.3. Диагностика на ОМИ в периоперативния период

Голяма част от исхемичните епизоди остават неразкрити по време на операцията и в следоперативния период. По този начин миокардната исхемия остава недиагностицирана, не се прилага специфичната терапия и не се планира вторична профилактика при пациенти, които са претърпели периоперативен ОКС. Липсата на адекватно терапевтично поведение, допълнително повишава риска от последващи сърдечни събития. Правилната оценка на периоперативната честота на миокардни исхемични събития, особено МИ, е възпрепятствана и от ниската специфичност на традиционните диагностични критерии (т.е. типични симптоми, електрокардиографски промени, повишаване на плазмените нива на маркерите за миокардна некроза по време на и след хирургия).

Доказано е, че пациентите рядко изпитват ангина пекторис и други исхемични симптоми веднага след операцията, заради персистиращата соматична болка, следствие на хирургичната травма, както и поради ефекта на анестезията и аналгетичните средства [14, 17, 109].

Повечето пациенти с периоперативен МИ не изпитват симптоми на исхемия. В проучването POISE, по-малко от половината пациенти, получили нефатален МИ, са със стенокардни симптоми – 31.6% от приемащите Метопролол и 38.1% от Плацебо групата. Въпреки това, асимптомният периоперативен МИ е свързан със същата 30 дневна смъртност, както и симптоматичния МИ [42].

Промените в ST-сегмента на 12-канална ЕКГ или по време на ЕКГ мониториране са с ниска чувствителност и специфичност ( $\approx 70\%$ ). Освен това, значителна част от промените на ST-сегмента могат да изчезнат, преди да е направена нова ЕКГ, която не е рутинно проследявана в реанимационните или хирургични отделения [103]. Нови патологични Q-зъбци се появяват рядко на 12-канална ЕКГ, защото повечето периоперативни МИ са нетрансмурални. В проучване на 120 пациенти с постоперативен остър коронарен синдром, се установява, че 19 (15.8%) пациенти са били с нестабилна стенокардия, 94 (78.3%) са с ОМИ без ST елевация и 7 (5.8%) са с ОМИ със ST елевация [65].

Devereaux и съавт. също показват, че при 415 пациенти с периоперативен ОМИ само 10.6% от тях са с ОМИ със ST-елевация. Освен това, анализът на някои ЕКГ е повлиян от наличието на пейсмейкърен ритъм, ляв бедрен блок или хронични промени на ST-сегмента [43].

Периоперативните измерванията на креатинкиназата (СК), както и на сърдечно-специфичната фракция (СК-МВ) са податливи на фалшиво положителни и фалшиво отрицателни резултати [107]. Използването на по-специфичен и по-чувствителен сърдечен маркер за диагностициране на ОМИ след операцията, какъвто е сърдечния тропонин, отчасти подобрява лабораторната диагностика.

Въпреки това, трябва да се уточни, че увреждане на миокарда в отсъствието на исхемични симптоми и диагностична ЕКГ, може да се дължи на механизми, различни от традиционната исхемия [51].

Честотата на периоперативния МИ, когато се диагностицира чрез високо-специфичен тропонинов тест [8, 79, 96] е по-висока от тази, докладвана в до-тропониновите проучвания (0,7% в общата популация срещу 15% при пациентите с висок риск, подложени на съдова хирургия) [106]. В повечето проучвания повишението на сърдечните тропонини е предиктор за краткосрочна и дългосрочна прогноза. В проучване на Higham и съавт. съответствието между повишения сТn и бъдещи сърдечни инциденти не се потвърждава статистически с сТnТ, докато с използване на сТnI се потвърждава едногодишната му прогностична стойност [71].

Също така, в проучване на Filipović и съавт., повишеният сърдечен тропонин не корелира с едногодишната сърдечна смъртност, но само когато от анализа се изключат пациентите, починали в първите 30 дни след операцията. Когато и тази популация се включи в анализа, тогава се отчита значима корелация ( $p < 0.0001$ ) [52].

Измерването на високочувствителен сърдечен тропонин в постоперативни кръвни проби показва завишени нива над 99-тия перцентил при 45% от пробите. Същевременно при 22% е установен модел на покачване и спадане, характерен за развитието на миокардна некроза [81].

Поради това, често се препоръчва практиката за мониториране на сърдечните биомаркери при високорискови пациенти, както преди операцията, така и до 48-72 час. Този дву- или тридневен срок на проследяване също не е случаен. Рискът от постоперативен МИ е най-висок в първите дни след операцията, а най-много инциденти се случват непосредствено след операцията или в първия следоперативен ден [9, 130].

В проучване на Kikuga и съавт. [82], повечето събития (57.4%) са възникнали в деня на операцията или на първия ден след операцията.

Друго проучване на 120 пациенти с постоперативен ОКС показва, че 71.7% от пациентите са имали исхемично усложнение в първите 72 часа [65].

## **2.4.Патофизиологични механизми на периперативен ОМИ**

В четвъртата универсална дефиниция на миокардния инфаркт не се отделя специален тип за периперативния МИ, свързан с несърдечна хирургия. Налични са данни, че около 50% от периперативните миокардни инфаркти са предизвикани от руптура на плака, т.е. представляват МИ тип 1 според универсалната дефиниция [65]. Очевидно и за разлика от общата популация, голяма част от тези МИ са тип 2 МИ, дължащ се на дисбаланс на кислородните нужди и доставки по други причини, различни от коронарна обструкция [54, 92].

Това показва, че механизмите за миокардна увреда в стресовия периперативен период се различават от тези на спонтанния МИ и макар да има напредък в изследването им, в голяма степен те остават недоизяснени.

Два различни механизма могат да доведат до периперативен ОМИ [91]:

**1)Нестабилна атеросклеротична плака с руптура и тромбоза;**

**2)Дисбаланс в миокардната кислородна доставка/нужда при пациенти с подлежаща коронарна болест и значими коронарни стенози.**

При спонтанния ОМИ руптурата на нестабилна плака обикновено се причинява от увеличение на луминалния стрес или от възпалителен процес във вътрешността на плаката. Вулнерабилната плака е покрита с тънка съединителнотъканна обвивка и голямо количество макрофаги и липиди в центъра. Разкъсване на фиброзната обвивка излага липидите на пряк контакт с кръвта, което води до тромбоцитна активация и агрегация, и по този начин до локална тромбоза с частично или пълно оклудирание на съдовия лумен, предизвиквайки исхемия и миокарден инфаркт [90, 129]. Емоционален стрес и ексцесивните натоварвания също могат да причинят разкъсване на плаката.

В периперативния период няколко фактора допринасят за дестабилизиране на атеросклеротичната плака. Следоперативно нивата на катехоламините и на кортизола остават високи в продължение на дни. Повишението им е резултат от болка, анемия, хипотермия и може да доведе до коронарен спазъм и нестабилност на плаката. Тахикардията и хипертонията са често срещани в следоперативния период и увеличават стреса върху съдовата стена, което води до руптура на вулнерабилните плаки. В допълнение са и следните промени: повишени нива на прокоагулантните вещества (фибриноген и факторът на фон Вилебранд - wVF), намалени нива на антикоагулантни фактори (протеин С, антитромбин III и алфа-2-макроглобулин) и повишена агрегация на тромбоцитите. Хирургичната интервенция увеличава прокоагулацията и

антифибринолитичните процеси, които могат да предизвикат коронарна тромбоза при пациенти с подлежаща коронарна болест и намаление на скоростта на коронарния кръвоток, дори в отсъствието на руптурирала плака.

От друга страна тахикардията, артериалната хипертония, хипотонията (поради кървене, хиповолемиа или вазодилатация), анемията и хипоксемията могат да доведат до ОМИ, поради дисбаланс на доставката и консумацията на кислород при пациенти с обструктивни, но стабилни коронарни лезии [91]. Честата комбинация от повишена сърдечната честота и депресия на ST-сегмента, открити по време на Холтер мониторинг преди началото на сърдечно-съдовото събитие, показва, че по-често продължителната исхемия, отколкото тромбозата може да бъде причина за периперативен ОМИ [130].

Въпреки това данните от клинични проучвания са оскъдни. През 1996 г. Dawood и съавт. [38], провеждат първото проучване, за определяне на патофизиологията на периперативния ОМИ. Проучването оценява коронарните артерии и вида на атеросклеротичната плака на 42-ма пациенти, починали от ОМИ, настъпил в интраперативния период или в рамките на 30 дни от операцията. Оценява се наличието на руптура на плака, кръвоизлив в плаката или тромб. Констатациите са сравнени с тези на пациенти, които умират в рамките на първите 21 дни след ОМИ и не са преминали никаква хирургическа процедура през последните три месеца. Двадесет и трима пациенти с периперативен ОМИ (55%) и десет пациенти със спонтанен ОМИ (40%) имат най-малко една от тези характеристики ( $p=0.31$ ). Авторите заключават, че механизмът на периперативен фатален ОМИ е същият като при спонтанен ОМИ, т.е. руптура на атеросклеротична плака, което води до тромбоза на коронарна артерия.

През 1999 г. Cohen и съавт. [33] потвърждават тези констатации в друго патологично проучване на 26 пациенти, починали поради периперативен ОМИ. Те доказват руптура на плака при 12 пациенти (46%). Сравнението на клиничните характеристики (възраст, пол, история за ИБС, използване на бета-блокери, внезапна сърдечна смърт, преживян ОМИ) между пациентите с и без руптура на плака не показват разлика между групите. Въпреки това, интервалът от времето между операцията и смъртта при пациенти с руптура на плака е по-дълъг ( $7,8 \pm 4,4$  дни срещу  $4,4 \pm 4,8$  дни,  $p = 0.047$ ). По отношение на патологичния аспект, 19% от случаите на ОМИ са свързани с промени в съотношението доставка/консумация на кислород. Дори и в тази ситуация руптурата на плака не може да се изключи, тъй като един от тези пациенти също има доказана руптура на плака.

Тези факти показват, че за да се оптимизира ефикасността на стратегиите за намаляване на риска от ОМИ и двата механизма трябва се считат за възможни терапевтични цели [33]. Като се има предвид, че повечето периперативни ОМИ възникнат при отсъствието на елевация на ST-сегмента на ЕКГ, изглежда противоречиво, че според патоанатомичното проучване, повечето ОМИ са трансмурални [38].

В проучване на Poldermans и съавт. [127] се установява връзка между вида на ОМИ (аутопсионно) след съдова хирургия и локализацията на исхемията, определено предоперативно чрез добутаминова стрес ехокардиография. В проучването са включени пациенти, подложени на добутаминова стрес ехокардиография преди съдова хирургия и починали в първите 30 дни след процедурата. Пациентите, подложени на предоперативна миокардна реваскуларизация след ехокардиография, са били изключени. От 32-ма пациенти, които отговарят на критериите за включване, при 22-ма се доказва ОМИ при аутопсия (66%). От тази група, при пет пациента ехокардиографията е отрицателна за исхемия, а при 9 от останалите 16 пациенти (56%) патологоанатомичното изследване за ОМИ не установява съвпадение в територията на исхемия. Авторите считат, че добутаминовата стрес ехокардиография е приложима за идентифициране на пациенти с миокардна исхемия и повишен риск за ОМИ. Нейната неточност при идентифициране на специфичния миокарден регион в риск може да се обясни с разкъсване и дестабилизиране на по-малко обструктивни плаки, които не предизвикват редукция на кръвотока.

Въпреки че, тези патоанатомични проучвания показват, че основният механизъм на периперативен фатален ОМИ е нестабилност на атеросклеротичната плака и руптура, те са ретроспективни и включват малък брой пациенти. Ellis и съавт. се опитват да определят причината за периперативен ОМИ в ретроспективно проучване с 21 пациенти, страдащи от периперативен ОМИ и 42 контролни лица, подложени на съдови операции и предоперативна коронарна ангиография. Ангиографските характеристики (брой, място и вид на лезиите) са сравнени между пациентите с и без периперативен ОМИ, в опит да се установи кои лезии са причинили ОМИ. Авторите считат, че най-често периперативният ОМИ се дължи на недостатъчност на кръвотока към територии с оклудирани артерии, докато по-малък брой нямат значими стенози. Проучването има тежки методологични ограничения, тъй като коронарната ангиография се извършва в предоперативния период и не се повтаря след операцията. В допълнение, пациентите със



значими лезии може да са претърпели реваascularизация преди съдовата хирургия, като определянето на причинно-следствената връзка между констатиранияте лезии и периперативен ОМИ е много трудно [48].

В първото клинично проучване за оценка на патофизиологията на периперативния ОМИ при пациенти, които са го преживели, се сравняват ангиографските характеристики на 120 пациенти с периперативен остър коронарен синдром (ОКС), 120 пациенти със спонтанен ОКС и 240 пациенти със САП. Пациенти с периперативен ОКС по-рядко са с тип Амброуз II и сложни лезии в сравнение с пациентите със спонтанен ОКС, но са с повече поражения от този тип в сравнение с пациентите със САП. По този начин се доказва, че приблизително 50% от пациентите с периперативен ОКС имат признаци на нестабилитет като патофизиологични механизми, характеризиращи тип I ОМИ. Заслужава да се отбележи, че при пациенти с периперативен ОКС, времето между събитието и коронарната ангиография е повече, отколкото при пациенти със спонтанен ОКС ( $5.5 \pm 8.0$  дни спрямо  $1.3 \pm 1.4$ ;,  $p < 0.001$ , съответно) [65].

## **2.5.Рискови фактори и стратификация на риска от периперативен ОМИ**

### **2.5.1. Хирургични рискови фактори**

Сърдечните усложнения след несърдечна хирургия зависят от **рискови фактори, свързани с пациента, с вида на операцията и от обстоятелствата, при които се извършва** [158].

Хирургичните фактори, които оказват влияние на сърдечния риск са свързани със спешността, инвазивността, вида и продължителността на хирургичната интервенция, както и с промяната в телесната температура, загубата на кръв и преразпределението на телесните течности [108].

Всяка операция предизвиква стресов отговор. Този отговор е иницииран от нараняването на тъканите и е медиран от невроендокринни механизми. Той може да предизвика симпатико-вагален дисбаланс. Промените в баланса на течностите в периперативния период допълнително допринася за оперативния стрес, като се увеличават кислородните нужди на миокарда. При хирургична интервенция се променя баланса между протромботичните и фибринолитичните фактори, което потенциално води до повишена склонност към коронарна тромбоза. Степента на тези промени е пропорционална на размера и продължителността на операцията.

Тези фактори, заедно с позицията на тялото на пациента, промените в телесната температура, кръвенето и вида на анестезията, могат да допринесат за нарушения в хемодинамиката, водещи до миокардна исхемия и сърдечна недостатъчност. Общата, локорегионалната и невроаксиалната анестезия се различават по отношение на стресовия отговор към операция. По-малко инвазивните анестезиологични техники могат да намалят ранната смъртността при пациенти с междинен и висок сърдечен риск и да ограничат усложненията в следоперативния период [66]. Въпреки че, пациент-специфичните фактори имат по-голяма тежест за предсказване на сърдечния риск, отколкото факторите, свързани с вида на хирургията, последните не могат да бъдат пренебрегнати [158].

Пневмоперитонеумът, както и позицията на Тренделенбург, имат за резултат повишено средно артериално налягане, централно венозно налягане, средно пулмонално и пулмокапилярно налягане, както и повишена системна съдова резистентност. Всичко това влошава сърдечната функция [97]. Поради това, при пациенти със сърдечна недостатъчност, сърдечно-съдовият риск при лапароскопска операция не е по-малък, отколкото при открита хирургия и в двата случая рискът следва да се оценява по един и същ начин. Това важи с особена сила за пациенти, на които предстои операция за болестно затлъстяване, но също така и за други типове хирургия, поради наличната вероятност за интраоперативна конверсия към открита хирургия [121].

При лапароскопските операции са докладвани по-добри краткосрочни резултати в сравнение с откритите операции, в зависимост от типа хирургия, опита на оператора и обема на оперативната дейност на центъра. Твърде малък брой проучвания дават директно сравнение на сърдечните усложнения за двата типа операции [32, 105, 116].

Ползите от лапароскопската хирургия са вероятно по-изразени при възрастни пациенти, като това се дължи на намаления болничен престой, намалената интраоперативна кръвозагуба, по-рядката постоперативна пневмония, по-бързото възстановяване на нормалната чревна функция, по-редките постоперативни сърдечни усложнения и раневи инфекции [62]. По отношение на видео-асистираната гръдна хирургия (VATS) са налични малко данни, като липсват големи рандомизирани проучвания, сравняващи VATS с открита хирургична белодробна резекция. Едно проучване с видеоасистирана лобектомия не установява разлика в смъртността, но установява значително по-малка честота на общата периоперативна заболеваемост, пневмония и надкамерни аритмии [39].

### **2.5.2. Хирургия и анемичен синдром**

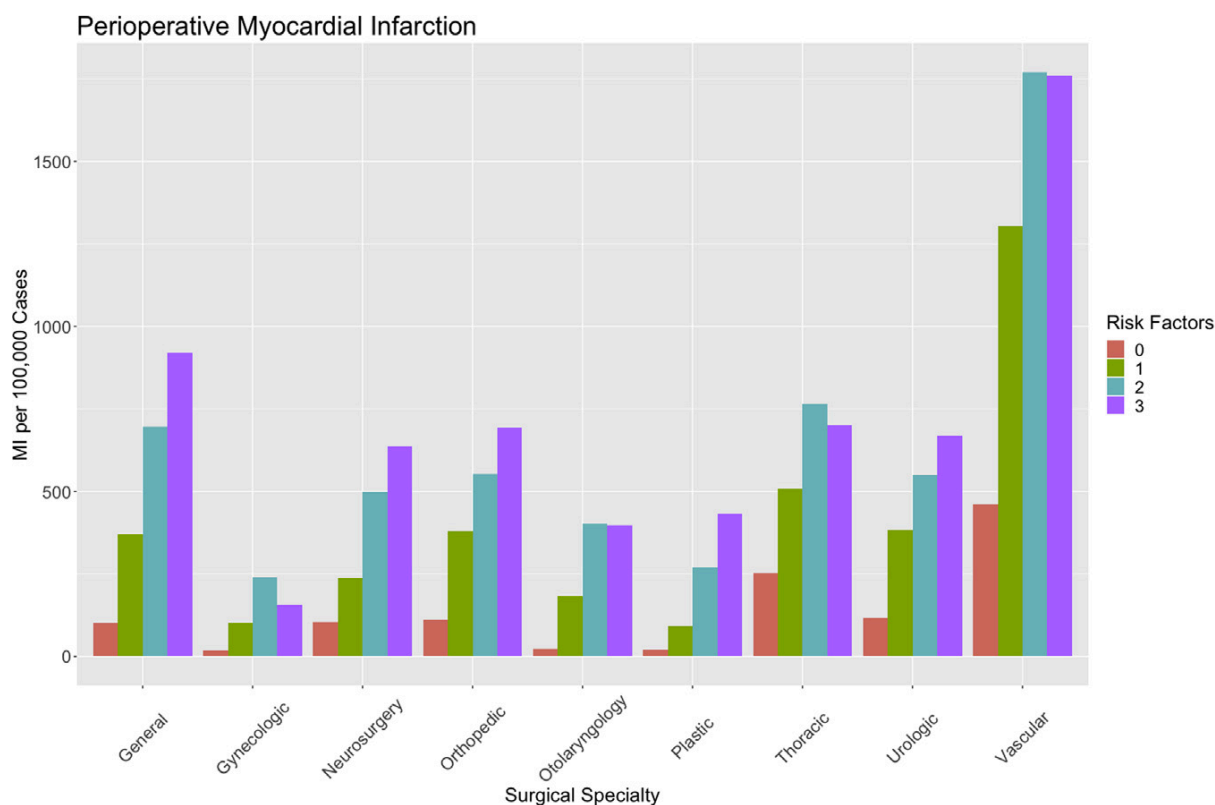
По литературни данни предоперативната анемия засяга 30-40% от пациентите, подложени на голяма операция и е независим рисков фактор за постоперативни усложнения и дългосрочна смъртност [141]. При пациенти на възраст над 18 години, подложени на несърдечна хирургия, неконтролираната умерена или тежка предоперативна анемия увеличава честотата на постоперативно кръвопреливане и риска от смърт, дори без допълнителни сериозни усложнения в рамките на 30 дни след операцията [104].

При наличие на следоперативна анемия, трябва внимателно да се преценява необходимостта от кръвопреливане, поради установени усложнения – ре-инфаркт и увеличение на 30 дневната смъртност при STEMI [215].

Wu и съвт. установяват корелация на ниските нива на хематокрита, постоперативна смъртност и сърдечни събития до 30 дни, като считат, че повишеният риск от следоперативни събития се проявява при всяка степен на анемия, независимо от вида на хирургията [159].

### **2.5.3. Сърдечно-съдови рискови фактори**

В редица съвременни проучвания за периоперативния миокарден инфаркт на преден план са артериалната хипертония, тютюнопушенето и диабета. В голямото проучване на Wilcox и сътр., с включени 3 872 345 несърдечни операции за периода 2009-2015 г. пациентите с множество сърдечно-съдови рискови фактори, включително хипертония, диабет или тютюнопушене, са изложени на повишен риск от периоперативен ОМИ и смъртност. По-голямата част от пациентите имат повече от 1 рисков фактор (59%). От тях повечето са мъже, с тенденция към по-напреднала възраст, с висок BMI и по-висок клас по ASA класификацията. Сред всички хирургични интервенции, пациентите с ПМИ са с по-голяма честота на захарен диабет (826 на 100 000 операции), артериална хипертония (651 на 100 000 операции), тютюнопушене (444 на 100 000 операции) в сравнение с пациентите без традиционни рискови фактори за ССЗ (101 на 100 000 операции  $p < 0,001$  за всички сравнени параметри). Заболеваемостта от ПМИ нараства от 101/100 000 при 0 рискови фактори до 1 076/100 000 при 3 рискови фактора.



**Фигура 12. Рискови фактори при периперативен миокарден инфаркт след несърдечна хирургия**

Както се вижда на фигура 12, най-рискови за развитие на ПМИ са операциите в гръдна хирургия, съдова хирургия, обща хирургия и неврохирургия [156].

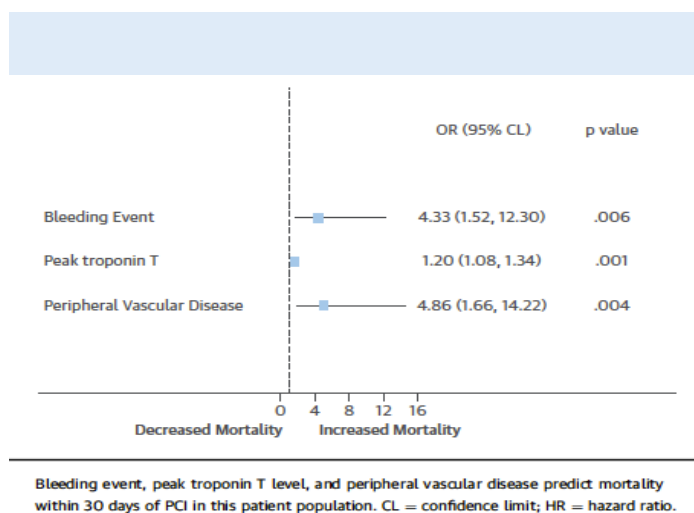
В предходно проучване на Smilowitz и съавт., в което са включени 9 566 277 хоспитализации по повод несърдечна хирургия се сравняват рисковите фактори и изхода на пациентите с ПМИ (STEMI и NSTEMI) и тези без ПМИ. Пациентите с ПМИ са по-възрастни, по-често мъже и със значимо по-голяма обремененост с рискови фактори за коронарна атеросклероза.

	All surgeries (n = 9566277)	Perioperative AMI (n = 84093)	No perioperative AMI (n = 9482184)	P-value
Age	65.73 ± 12.28	73.73 ± 11.58	65.66 ± 12.26	<0.001
Female sex	5390039 (56.4%)	41472 (49.3%)	5348567 (56.5%)	<0.0001
Race/ethnicity				<0.0001
White non-Hispanic	6279952 (65.6%)	54882 (65.3%)	6225070 (65.7%)	
Black non-Hispanic	759845 (7.9%)	7091 (8.4%)	752754 (7.9%)	
Hispanic	549653 (5.7%)	4595 (5.5%)	545058 (5.7%)	
Other race	374785 (3.9%)	3744 (4.5%)	371041 (3.9%)	
Unknown	1602042 (16.7%)	13781 (16.4%)	1588261 (16.7%)	
Obesity	1046497 (10.9%)	6569 (7.8%)	1039928 (11%)	<0.0001
Tobacco use	985655 (10.3%)	6367 (7.6%)	979288 (10.3%)	<0.0001
Hypertension	5608749 (58.6%)	51869 (61.7%)	5556880 (58.6%)	<0.0001
Hyperlipidaemia	2822827 (29.5%)	25198 (30%)	2797629 (29.5%)	0.004
Diabetes mellitus	2362530 (24.7%)	27508 (32.7%)	2335022 (24.6%)	<0.0001
Chronic kidney disease	783216 (8.2%)	19822 (23.6%)	763394 (8.1%)	<0.0001
End stage renal disease	256114 (2.7%)	6831 (8.1%)	249283 (2.6%)	<0.0001
Coronary artery disease	1705725 (17.8%)	38497 (45.8%)	1667228 (17.6%)	<0.0001
Prior percutaneous coronary intervention	361580 (3.8%)	5298 (6.3%)	356282 (3.8%)	<0.0001
Prior coronary artery bypass grafting	447211 (4.7%)	6575 (7.8%)	440636 (4.6%)	<0.0001
Peripheral arterial disease	676571 (7.1%)	14133 (16.8%)	662438 (7%)	<0.0001
Valvular heart disease	405393 (4.2%)	10114 (12%)	395279 (4.2%)	<0.0001
History of heart failure	625320 (6.5%)	30686 (36.5%)	594634 (6.3%)	<0.0001
History of venous thrombo-embolism	253065 (2.6%)	1427 (1.7%)	251638 (2.7%)	<0.0001
Chronic pulmonary disease	1621822 (17%)	20328 (24.2%)	1601494 (16.9%)	<0.0001
Alcohol abuse	204900 (2.1%)	2323 (2.8%)	202577 (2.1%)	<0.0001
Malignancy	526591 (5.5%)	6317 (7.5%)	520274 (5.5%)	<0.0001
Anaemia	1506541 (15.7%)	23072 (27.4%)	1483469 (15.6%)	<0.0001
Elective surgery	5783712 (60.6%)	23166 (27.6%)	5760546 (60.9%)	<0.0001
Surgery type				<0.0001
General	2039973 (21.3%)	20816 (24.8%)	2019157 (21.3%)	
Endocrine	110200 (1.2%)	391 (0.5%)	109809 (1.2%)	
Genitourinary	689590 (7.2%)	4483 (5.3%)	685107 (7.2%)	
Gynaecologic/obstetric	551126 (5.8%)	737 (0.9%)	550389 (5.8%)	
Neurosurgery	542651 (5.7%)	3049 (3.6%)	539602 (5.7%)	
Orthopaedic	3893445 (40.7%)	26253 (31.2%)	3867192 (40.8%)	
Otolaryngology	70005 (0.7%)	424 (0.5%)	69581 (0.7%)	
Skin/burn	407787 (4.3%)	3422 (4.1%)	404365 (4.3%)	
Thoracic	212572 (2.2%)	3227 (3.8%)	209345 (2.2%)	
Transplant	29083 (0.3%)	467 (0.6%)	28616 (0.3%)	
Vascular	1019845 (10.7%)	20824 (24.8%)	999021 (10.5%)	

**Таблица 5. Характеристика на пациенти с периоперативен ОМИ и без ОМИ, преживели голяма несърдечна хирургия**

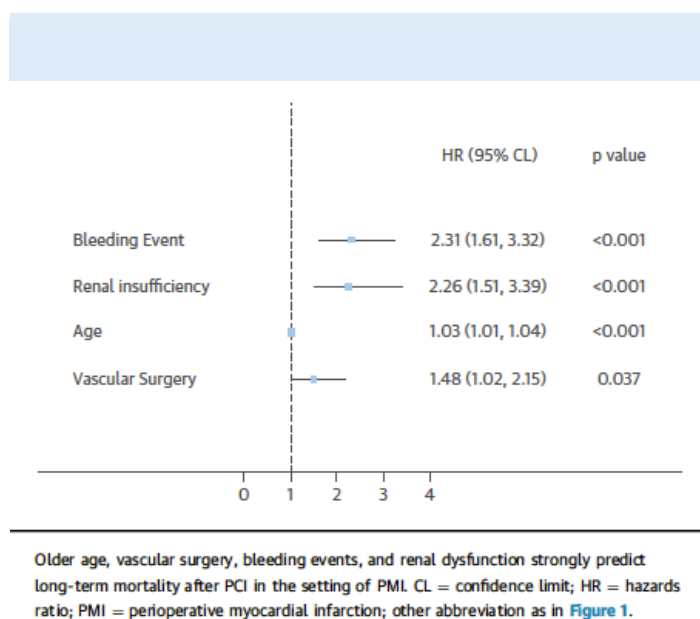
Както се вижда на таблица 5, открояват се рискови фактори като захарен диабет, ХБЗ, известна коронарна болест, предходна реваascularизация (PCI, CABG), типа хирургична интервенция, като най-рискови са съдова, трансплантационна и гръдна хирургия [142].

В проучването на Parashar и съавт., което изследва рисковите фактори и прогнозата на пациенти след PCI на 281 пациенти с ПМИ, от които 40 STEMI, предиктори за 30 дневна смъртност са епизод на кървене по време на хоспитализацията, пикови нива на тропонина и подлежаща периферно-съдова болест:



**Фигура 13. Рискови фактори за краткосрочна смъртност**

Предиктори за дългосрочна смъртност след PCI са епизод на кървене, бъбречна недостатъчност, възраст и съдова хирургия [126].



**Фигура 14. Рискови фактори за дългосрочна смъртност**

#### 2.5.4. Оценка на риска от периперативен ОМИ

Европейското ръководство за оценка на сърдечния риск при несърдечна хирургия от 2014 г. [88] разделя най-общо различните видове несърдечни операции в три групи, според очаквания 30-дневен риск: нисък риск, междинен риск и висок риск, с очаквана честота на сърдечен инцидент (сърдечна смърт и инфаркт на миокарда) съответно от 1%, 1-5% и >5%.

Оценка на хирургичния риск според вида хирургия или интервенция<sup>a,b</sup>

Нисък риск: <1%	Умерен риск: 1–5%	Висок риск: >5%
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повърхностна хирургия</li> <li>• Гърда</li> <li>• Дентални</li> <li>• Ендокринна: тиреоидна</li> <li>• Очна</li> <li>• Реконструктивна</li> <li>• Каротидна при безсимптомни (CEA или CAS)</li> <li>• Гинекологична: малка</li> <li>• Ортопедична: малка (менисцектомия)</li> <li>• Урологична: малка (трансуретрална резекция на простатата)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Интраперитонеална: спленектомия, корекция на хиатална херния, холецистектомия</li> <li>• Каротидна: при симптомни (CEA или CAS)</li> <li>• Периферна артериална ангиопластика</li> <li>• Ендovasкуларна корекция на аневризма</li> <li>• Хирургия на главата и шията</li> <li>• Неврологична или ортопедична: голяма (хирургия на бедрото и гръбнака)</li> <li>• Урологична или гинекологична: голяма</li> <li>• Бъбречна трансплантация</li> <li>• Интраоракална: неголяма</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аортна и голяма съдова хирургия</li> <li>• Открита реваascularизация на долни крайници или ампутация или тромбоемболектомия</li> <li>• Дуодено-панкреасна хирургия</li> <li>• Чернодробна резекция, хирургия на билиарни канали</li> <li>• Езофагектомия</li> <li>• Корекция при чревна перфорация</li> <li>• Адrenalна резекция</li> <li>• Тотална цистектомия</li> <li>• Пневмонектомия</li> <li>• Белодробна или чернодробна трансплантация</li> </ul>

CAS = каротидно стентирание (carotid artery stenting); CEA = каротидна ендартеректомия (carotid endarterectomy).

<sup>a</sup> Оценката на хирургичния риск е най-общо приближение на 30-дневния риск от сърдечно-съдова смърт и миокарден инфаркт, което взема предвид само специфичната хирургична интервенция, без да отчита коморбидностите на пациента.

<sup>b</sup> По Glance *et al.*<sup>11</sup>

Таблица 6.

Необходимостта от предоперативна оценка на сърдечно-съдовия риск, както и стойността ѝ, в голяма степен зависи и от спешността на операцията. В случай на спешна хирургична процедура, като например руптура на аневризма на коремна аортна (AAA), голяма травма и пр., предоперативната кардиологична оценка няма да промени хода или резултата от хирургичната намеса, но може да повлияе на поведението в периоперативния период. При неспешни, но неотложни хирургични състояния, като байпас за остра исхемия на крайник или лечение на чревна непроходимост, смъртността на нелекуваното основното състояние може да надделее над потенциалния сърдечен риск, свързан с интервенцията. При тези случаи, кардиологичната оценка може да повлияе на мерките за намаляване на сърдечния риск в периоперативния период, но няма да повлияе на решението за извършване на операцията. Понякога оценката на сърдечния риск може да насочи към избора на по-малко инвазивни интервенции, като например периферна артериална ангиопластика вместо инфра-ингвинален байпас, или екстра-анатомична реконструкция вместо аортна процедура, дори и когато те се свързват с по-малко благоприятни резултати в дългосрочен план. В някои ситуации оценката на сърдечния риск трябва да бъде взета под внимание при решението за извършване на операция или да се предпочете консервативно лечение. Такъв е случаят с някои профилактични интервенции, като например лечение на малки абдоминални аневризми или асимптоматична каротидна стеноза, където продължителността на живота на пациента и рискът от операцията са важни фактори при оценката на потенциалната полза от хирургична интервенция.

Като цяло ендоскопските и ендоваскуларните оперативни техники водят до по-бързо възстановяване, по-кратък болничен престой и по-малка честота на усложненията [152]. Голямото разнообразие от хирургични процедури прави трудно свързването на конкретен риск от голям сърдечен инцидент с дадена оперативна процедура. Когато се обсъждат алтернативни методи на класическата отворена хирургия, чрез ендоваскуларни или по-малко инвазивни ендоскопски процедури, трябва да се държи сметка за потенциалните компромиси между ранните ползи поради намалена заболяемост и средно- и дългосрочната ефективност.

Съдовите интервенции представляват особен интерес, не само защото те носят най-голям риск от сърдечни усложнения, но и заради наличието на много изследвания, които показват, че този риск може да бъде повлиян от адекватни периоперативни мерки [19]. Откритите операции на аортата и инфра-ингвиналните процедури трябва да се разглеждат като високорискови. Въпреки че е по-малко ексцесивна, инфра-ингвиналната реваскуларизация води до сърдечен риск, подобен на или дори по-висок от този при операции на аортата, вероятно заради по-голямата честота на захарен диабет, бъбречна недостатъчност, ИБС и напреднала възраст при тази група пациенти. Това обяснява защо не е за пренебрегване рискът при периферна артериална ангиопластика, която е минимално инвазивна процедура,

Ендоваскуларното лечение на аортата (EVAR) се свързва с по-ниска оперативна смъртност и заболяемост от откритите операции, но това предимство намалява с течение на времето, поради по-честите усложнения, свързани с импланта и нуждата от повторни интервенции [28]. Мета-анализ на проучвания, сравняващи отворената хирургия с перкутанно лечение за феморопоплитеална артериална болест показва, че байпас-операцията е свързана с по-висока 30 дневна заболяемост [oddsratio (OR) 2.93; 95% confidence interval (CI) 1.34–6.41] и по-висока техническа успеваемост от ендоваскуларното лечение, без разлика в 30-дневната смъртност.

Въпреки това, на четвъртата година в групата пациенти, подложени на байпас хирургия, са наблюдавани по-ниска честота на ампутациите и по-ниска смъртност [12].

Затова при вземането на решение коя процедура е най-добра за пациента, трябва да бъдат съобразени множество фактори. Ендоваскуларният подход като първи избор е препоръчителен при пациенти със значителна коморбидност, докато откритата байпас операция като лечение на първа линия, може да се окаже подходяща при по-здрави пациенти, с по-голяма очаквана продължителност на живота [146].



Стентирането на каротидните артерии (CAS) се явява привлекателна и по-малко инвазивна алтернатива на откритата тромбартеректомия (CEA). Но въпреки че CAS намалява честотата на перипроцедурните миокардни инфаркти и увредата на черепно-мозъчните нерви, комбинираната 30-дневна честота на инсулт и смърт е по-висока отколкото при CEA, особено при симптоматични пациенти в напреднала възраст - резултат, дължащ се на по-голямата честота на перипроцедурен неинвалидизиращ инсулт в групата със CAS [37, 101].

Ползите от каротидното стентирание са особено изразени при пациенти със скорошна (под 3 месеца) транзиторна исхемична атака (transient ischemic attack - TIA) или инсулт с > 60% бифуркационна каротидна стеноза [119].

При асимптомни пациенти каротидната реваскуларизация е дискутабилна в сравнение със съвременната медикаментозна терапия. Тя има полза само при пациенти с >80% стеноза и очаквана продължителност на живота над 5 години [37]. При избора на каротидна реваскуларизационна процедура трябва да се вземат под внимание също резултатите и опита на операторите, анатомичните характеристики на аортната дъга, особеностите на шийната анатомия и съпътстващите заболявания на пациента [37, 117, 119].

#### **2.5.5. Скали за оценка на риска (рискови индекси)**

В последните 30 години са разработени различни скали за оценка на предоперативния сърдечно-съдов риск, включващи разнообразни рискови фактори. Популярни са индексите на Goldman и съавт. (1977) [61], Detsky и съавт. (1986) [41] и Lee и съавт. (1999) [95]. Те се базират на мултивариационен анализ на данни, получени чрез наблюдение и представят връзката на различни клинични характеристики с периперативната сърдечна смъртност и болестност. Макар и ориентировъчни, по-старите системи за стратификация на сърдечно-съдовия риск, представляват полезен инструмент за лекаря по отношение на предоперативната оценка и на медикаментозна терапия.

Индексът на Lee или т.н. „Преработен индекс за сърдечен риск“ представлява модифицирана версия на оригиналният индекс на Goldman. Създаден е да предсказва вероятността от постоперативен: миокарден инфаркт, белодробен едем, камерно мъждене, сърдечен арест и пълен AV блок. Той включва шест променливи: 1) Вид на операцията; 2) Предшестваща ИБС; 3) Предшестваща СН; 4) Предшестваща МСБ; 5)

Предоперативно лечение с Инсулин и б) Креатинин > 170 мкмол/л. Доскоро е смятан от много клиницисти и изследователи за най-добрия наличен индекс за оценка на сърдечния риск при несърдечна хирургия. Всички тези рискови фактори, обаче, са изведени отдавна и оттогава са настъпили много промени в лечението на ИБС, в хирургичните техники, в методите на анестезията и в периоперативната грижа.

Проучването на Cohn и съвт., които сравняват 4 утвърдени рискови скоря, дава предимство на RCRI за детекция на вътреболничните MACE. Докато останалите са точни в оценката до 30-ия ден и за по-дълги периоди [34].

RCRI се препоръчва в последното ръководство на канадското кардиологично общество за предоперативна кардиологична оценка, като при стойности  $\geq 1$ , пациентите да се приемат за високорискови и да се проследяват с hs-Tn до 72 часа след операцията [45]. Както е известно, тази скала е предназначена и валидирана за планова хирургия, но поради липсата на специфичен тест за предоперативна оценка за спешна хирургия се реши да се използва, като се вземат предвид данните от проучването, осъществено от М. Миланова. В него е изследвана възпроизводимостта на индексите за периоперативния сърдечен риск в реалната практика на един многопрофилен център със спешна медицинска насоченост. Резултатите сочат, че при пациенти с налични ССЗ, спешността и тежестта на оперативната интервенция имат водеща предиктивна стойност за периоперативни сърдечно-съдови усложнения и смърт [4].

Наскоро е разработен нов предиктивен модел за предсказване на интраоперативните и постоперативните сърдечни усложнения, който използва база данни на Американския хирургичен колеж - National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) [67]. Този модел е разработен през 2007 г. на базата на проучване на пациенти от 180 болници и е валидиран отново през 2008 г., като са използвани данни от 200 000 пациента. Първичната крайна точка при извеждането му е интраоперативен/постоперативен миокарден инфаркт или сърдечен арест до 30-тия ден след операция. Идентифицирани са 5 рискови фактора, способни да предскажат възникването на първичната крайна точка: 1) Вид на операцията; 2) Функционален статус; 3) Повишен креатинин над 130 мкмол/л; 4) Клас, определен от Американското дружество по анестезиология (ASA): а) при клас I пациентът е напълно здрав; б) при клас II пациентът има лека системна болест; в) при клас III пациентът има тежка системна болест, която не го инвалидизира; г) при клас IV пациентът има тежка

системна болест, която го инвалидизира; д) при клас V морибунден пациент, за когото не се очаква да преживее следващите 24 часа, със или без операция и 5) възраст.

За разлика от други рискови индекси, NSQIP не предлага точкова система, а залага на базирана на модел оценка на вероятността от инфаркт/сърдечен арест на всеки индивидуален пациент. Този калкулатор е по-точен от индекса на Lee, с изключение, до известна степен, при съдовите пациенти. Той обаче, не включва някои усложнения, които са от значение за клиницистите, като например белодробния едем или пълен AV блок, защото информацията за тях не фигурира в използваната база данни. Затова индексите на Lee и NSQIP се допълват един друг при предсказването на риска от периперативни сърдечни усложнения.

Насоките на Европейското кардиологично общество за предоперативно поведение при несърдечна хирургия от 2014 г. препоръчват използването на подобни калкулатори на риска като полезен инструмент, който се явява в помощ на клинициста при процеса на вземане на решение – Клас индикация I, ниво на доказателственост B. Тези модели на риска, обаче, не следва да диктуват терапевтични решения, а следва да се разглеждат като част от пъзела и да се оценяват и използват в контекста на по-традиционната клинична информация, която е на разположение на лекаря [86].

## **2.6.Лечение на периперативен миокарден инфаркт**

Въпреки установените критерии за идентифициране на оперативния сърдечно-съдов риск при несърдечна хирургия, известните алгоритми и точкови скали, наличието на ръководства и предоперативни стратегии за редукция на риска, липсват клинични доказателства относно лечението и поведението при пациентите с периперативен МИ.

От описаното по-горе става ясно, че:

1.Механизмите за развитие на миокардна увреда в постоперативния период се различават от тези при спонтанните МИ, възникнали без съучастие на операция;

2.Съотношението на инфаркти със и без ST елевация е различно, в сравнение със спонтанните ОКС;

3.Оперираният болен представя специфични проблеми пред лечението, като:

- Характер на коморбидитета – напр. малигнени заболявания, захарен диабет и пр.;

- Дългосрочната прогноза вследствие на основното хирургично заболяване поставя под въпрос традиционния начин на вземане на решения по време на коронарната интервенция;

- Оперативният стрес влияе и върху други състояния, които имат отношение към коронарната интервенция – например стомашни стрес-улкуси, обостряне на захарен диабет, бъбречна и дихателна недостатъчност, повишена честота на БТЕ и др.

- Големият проблем с оперативното кървене и наличието на оперативна рана и хирургични дренажи поставя на изпитание фундамента на лечение на ОКС – антиагрегантната и антикоагулантната терапия.

Всичко това означава, че традиционните ни познания за лечението на острите коронарни синдроми не могат да бъдат механично екстраполирани и приложени към тази специфична популация от болни, без да са налице доказателства за тяхната ефективност.

Същевременно не е налице нито едно проспективно рандомизирано проучване за лечението на пациенти с периперативен ОКС.

### **2.6.1. Интервенционално лечение на периперативния миокарден инфаркт**

През 2012 г. Ryhan и съавт. публикуват системен анализ на съществуващите до 2011 г. данни за лечението на периперативни ОМИ [135]. Изследователите идентифицират общо 20 публикации - 8 серии от пациенти и 12 клинични случая, обхващащи общо 89 пациента с периперативен ОМИ. Почти всички данни са ретроспективни. Данните са анализирани по отношение на: 1) Вид на лечението – медикаментозно, интервенционално или хирургично; 2) Време на провеждане на интервенция – по спешност или отложено и 3) Краткосрочната смъртност – 30 дневна или вътреболнична, в зависимост от извършената интервенция.

В резултат на анализа установяват сигнификантна разлика в смъртността между хемодинамично стабилните и хемодинамично нестабилните пациенти – 0% при първите и 32.2% при вторите ( $p = 0.015$ ). Хемодинамично нестабилните пациенти са получили и сигнификантно повече спешни коронарни интервенции (75.8% срещу 23.1%,  $p = 0.0006$ ), без обаче това да доведе до подобрена краткосрочна преживяемост ( $p = 0.53$ ). Налице са големи отклонения в публикуваните данни в съществуващата към момента информация – например големият дял на симптоматичните и хемодинамично нестабилните пациенти, което поставя под въпрос съпоставимостта на данните и

заклученията. Този малък мета-анализ хвърля светлина върху сериозната липса на клинични данни по отношение на лечението на периперативните ОКС. През 2014 г. Parashar и съавт. [125] публикуват в J. of American College of Cardiology по-голяма серия от пациенти с периперативен ОКС, третирани с перкутанна интервенция (PCI). Проследяват се 281 пациента, които са били подложени на некоронарна хирургия в последните 7 дни в един третичен център с голям обем процедури (Cleveland Clinic, Ohio). От тях 40 са с ОМИ със ST елевация и 241 с ОМИ без ST елевация – съотношение, близко до докладваните в описаните по-рано серии. Смъртността на 30-ия ден след процедурата е 14.1%, значително по-висока в групата пациенти със ST елевация, отколкото в тази без ST елевация (27.1% срещу 9.9%,  $p = 0.001$ ). Освен това е установена повишена вероятност за смърт в групата със ST елевация 1 година след PCI. Авторите считат, че периперативният МИ има отчетливо висока смъртност, като до 30-тия ден загиват 1 от 4 пациента със ST елевация и 1 от 10 без ST елевация. Сравнено с исторически контроли, където смъртността след PCI в хода на ОМИ е между 6% и максимум 10%, тези данни предполагат около трикратно по-висока смъртност при оперирани пациенти след несърдечна хирургия.

Друго голямо проучване, което касае интервенционалното лечение на ПМИ е на Smilowitz и съавт. [142]. Сравняват се инвазивна и консервативна стратегия при NSTEMI и STEMI и се установява значима разлика във вътреболничната смъртност. Общо за двете групи разликата е 8,9% спрямо 18,1% ( $p < 0,001$ ). При STEMI пациентите разликата е още по значима 17,1% спрямо 33,7% ( $p < 0,001$ ). Заклучението е, че въпреки спада на честотата на ПМИ, той остава асоцииран с висока смъртност. Инвазивната стратегия намалява този риск, но все още разликата в смъртността, сравнена с проучванията и регистрите за STEMI е неколkokратно по-висока.

Това още веднъж подчертава необходимостта от нови проучвания и доказателства за това, кое е най-подходящото терапевтично поведение и кои са особеностите при провеждане на интервенционално лечение на пациентите с периперативен остър коронарен синдром при несърдечна хирургия.

## **2.6.2. Медикаментозна терапия на периперативен миокарден инфаркт**

### **❖ Антитромбоцитна терапия при ПМИ**

Антиагрегантите са широко използвани за вторична профилактика след остри сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти. Например, повече от половината от

острите миокардни инфаркти в следоперативния период са предизвикани от руптура на нестабилна атеросклеротична плака и атеротромбоза [38]. Множество клетъчни, хуморални и невровегетативни фактори могат да доведат до дестабилизирането на тези плаки и до образуването на оклузивен тромб [130]. Острият коронарен синдром е свързан с про-инфламаторни и протромботични състояния, които включват повишени маркери - фибриноген, С-реактивен протеин и инхибитор на тъканния плазминоген активатор [74]. В постоперативния период рискът от остър коронарен синдром е допълнително повишен от освобождаването на ендогенни катехоламини, повишената тромбоцитна адхезия и намалената активност на фибринолитичните системи, които са характерни острофазни реакции [25, 89, 129]. Затова е разбираемо, че антитромбоцитните агенти са особено необходими тогава, когато тромбогенният риск е най-висок.

В несърдечната хирургия, поради страх от ексцесивно оперативно кървене, традиционно възприетият подход е да се преустанови антиагрегантната терапия 5-10 дни преди операцията. Но ефикасността на тези медикаменти за предотвратяване на остри сърдечно-съдови усложнения е известна и много висока. Това поражда сериозния въпрос дали спирането им преди операция е оправдано. Отговорът трябва да се търси единствено като се анализира риска от кървене и риска от остър инфаркт и други съдови усложнения в периоперативния период.

Острото преустановяване на антиагрегантната терапия води до вреден ребаунд ефект – протромботичните фактори започват да надделяват във физиологичния баланс на кръвосъсирването. Например, след спирането на Аспирин са наблюдавани ексцесивна активност на тромбоксан А2 и отслабена фибринолиза [21, 49].

#### ➤ Двойна антиагрегантна терапия (ДААТ)

Отделна група представляват пациентите, при които има имплантиран коронарен стент, особено ако това е извършено скоро. Понастоящем на практика всички използвани стентове са медикамент излъчващи (МИС), което създава допълнителен риск от стент тромбоза, поради по-дългия период на епителизация на стента.

Ioannis Iakovou и съавт. изследват в проспективно проучване честотата, клиничния изход и предикторите за стент тромбоза след имплантиране на медикамент излъчващи стентове (МИС). Проследяват 2 229 пациента с имплантирани МИС, като сравняват показателите на сироплимус – срещу паклитаксел излъчващи стентове. На

девети месец след процедурата стент–тромбоза се установява при 1.3% (или 29 пациента) от пациентите [76].

Смъртността при пациентите със стент-тромбоза е 45%, т.е. в пъти повече, отколкото при тромбоза на нативна коронарна артерия. От изследваните независими предиктори за стент-тромбоза, наред с фактори като захарен диабет, бъбречна недостатъчност, ниска фракция на изтласкване на лява камера и бифуркационни лезии, като най-значим предиктор за стент тромбоза се откроява преждевременното преустановяване на двойната антиагрегантна терапия. При 29% от стент-тромбозите се касае за преждеременно преустановена двойна антиагрегантна терапия. В допълнение авторите установяват, че най-много стент-тромбози се явяват в първата седмица след имплантирането (71%), а до третия месец – 53%. Това пак подчертава факта, че колкото по-рано в следпроцедурния период се наруши приложението на двойната антиагрегантна терапия, толкова е по-вероятно възникването на фатален или нефатален остър миокарден инфаркт.

Проходимостта на МИС е особено зависима от приема на Клопидогрел през първата 1 година. Две трети от късните тромбози на МИС се свързват с преждеременно спиране на медикамента [123]. В сравнение с пациентите, които постоянно са приемали терапията си, тези които са спрели Клопидогрел през първия месец след PCI е 10 пъти по-вероятно да умрат (7.5% срещу 0.7%,  $p = 0.0001$ ) или да бъдат рехоспитализирани в следващите 11 месеца. Авторите подчертават, че дори след изтичането на срока на двойната антиагрегантна терапия, спирането на Клопидогрел може да крие риск от стент-тромбоза.

Европейското ръководство за оценка и лечение на сърдечно-съдови пациенти при несърдечна хирургия от 2014 г. препоръчва антитромбозната терапия при пациенти с наскоро имплантиран стент да се обсъжда винаги между хирурга и кардиолога. Целта е да се намери баланса между риска от животозастрашаващо оперативно кървене – проблем, който хирургът разбира най-добре – и риска от животозастрашаваща стент-тромбоза при спряна двойна антиагрегантна терапия (ДААТ) – който е най-добре разбран от кардиолога [87].

Препоръчва се елективната хирургия да бъде отложена до приключване на курса, след което, при възможност, да се извърши на фона на прием на Аспирин. Новите (втора и трета) генерация медикамент-излъчващи стентове не налагат ДААТ с

продължителност над 6 месеца, като за зотаролимус и еверолимус-излъчващите стентове тя може безопасно да бъде и по-кратка [16].

В рутинната практика понастоящем са налични МИС, одобрени за ДААТ от 1 месец след имплантирането им, каквито винаги се предпочитат за пациенти с предстояща несърдечна операция. Проблемът е, че освен от вида на стента, продължителността на ДААТ се определя и от други фактори. В повечето интервенционални центрове, например над 50% от коронарните интервенции са при пациенти с остри коронарни синдроми, при които ДААТ е задължително с продължителност поне 12 месеца, независимо от вида на стента. Според същите препоръки, в случаите когато операцията не може да бъде отложена за нужния срок, тя да се осъществи в болница с ангиографска лаборатория на разположение 24/7, за да може да се реагира своевременно при евентуално периперативно атеротромботично събитие.

#### ➤ **Монотерапия с Аспирин**

Прекъсването на терапията само с Аспирин също крие риск и може да доведе до стент-тромбоза и миокарден инфаркт дори повече от 1 година след PCI с МИС [113]. McFadden и съавт. докладват четири случая на много късна стент-тромбоза и остър миокарден инфаркт след спиране на монотерапията с Аспирин (между 335 и 442 дни след имплантирането на МИС), като в три от случаите прекъсването на терапията е във връзка с елективна несърдечна операция.

Biodi-Zoccai и съавт. изследват клиничния ефект от преустановяването на терапията с Аспирин в мета-анализ на шест проспективни проучвания, включващи 50 279 пациента с доказана ИБС или с умерен и висок риск за ИБС, т.е. както вторична, така и първична профилактика. В своите изводи те описват като „зловещ“ прогностичният ефект на спирането или непридържането към аспириновата терапия. Установяват, че спирането на Аспирин е свързано с трикратно по-висок риск от големи сърдечно-съдови събития (OR – 3.14,  $p = 0.0001$ ), като този ефект е бил значително по-изразен при пациентите с имплантиран коронарен стент [24].

Времето от спирането на аспириновия прием до възникване на остро събитие е средно 10.6 дни (8.6 дни за коронарни симптоми и 14.3 за цереброваскуларни събития). За разлика от други използвани антиагреганти, Аспирин има по-различен механизъм на действие, включващ и допълнителни ефекти, например противовъзпалителен. А е известно, че възпалението е свързано с по-лош клиничен изход при пациентите със ССЗ [23]. Тези данни дават основание на авторите да предложат схема за оценка, валидна за



почти всички видове операции и интервенции, която препоръчва продължаване на приема на Аспирин в периоперативния период. При високорискови за кървене операции, например неврохирургични, Аспирин следва да бъде спрял 5-7 дни преди операцията и възобновен при първа възможност (12-24 ч) след нея. При пациенти с имплантиран коронарен стент, обаче, приемът на Аспирин не бива никога да бъде спиран [10, 63, 73].

Наличните и описани по-горе данни за повишената склонност към тромбообразуване в периоперативния период, предизвикана от оперативния стрес, логично поставят въпроса дали антиагрегантна терапия няма да има благоприятно влияние и да намали честотата на сериозните усложнения – ОКС и БТЕ в общата популация хирургични пациенти. Аспирин е най-сигурният и доказан медикамент за превенция на ОКС, като същевременно са налице и данни за протективният му ефект при БТЕ.

Проучването POISE-2 е голямо, рандомизирано проучване с 10 010 пациента, които са започнали да приемат Аспирин или плацебо непосредствено преди своята несърдечна операция. Първичната крайна точка е съвкупността от смърт и нефатален миокарден инфаркт до 30-тия ден [22].

Хипотезата на проучването е, че периоперативният прием на Аспирин ще донесе нетна полза чрез намаляване на честотата на сърдечно-съдовите усложнения. Важно е да се отбележи, че само 23% от пациентите са имали известна ИБС. Пациентите с имплантиран BMS преди по-малко от 6 седмици и тези с имплантиран МИС преди по-малко от 1 година са изключени от проучването. Делът на стентирани пациенти извън този интервал е само 4.7% и е твърде малък за статистически изводи. Приемът на Аспирин не е довел до намаляване на честотата на смърт и нефатален миокарден инфаркт в рамките на 30 дни (7.0% в групата, приемаща Аспирин спрямо 7.1% в групата с плацебо; hazard ratio 0.99; 95% CI 0.86–1.15; P  $\frac{1}{4}$  0.92). Честотата на голямото кървене е била по-голяма в групата с Аспирин спрямо тази с плацебо (съответно 4.6% срещу 3.8%; hazard ratio 1.23; 95% CI 1.01–1.49; P  $\frac{1}{4}$  0.04). Тези резултати не подкрепят рутинната употребата на Аспирин при пациенти, подложени на несърдечна хирургия. Същевременно остава неясно дали пациенти с нисък периоперативен риск от кървене и висок риск от тромбоемболични събития не биха имали полза от ниски дози Аспирин.

### ❖ **Периоперативен риск от кървене, свързан с антиагрегантната терапия**

При положение, че рискът от коронарна тромбоза при спиране на антиагрегантната терапия е толкова висок, то какъв е рискът от кървене? Има множество проучвания по въпроса, но повечето са обсервационни и с недостатъчна статистическа сила. Повечето са проведени при ортопедични операции и при байпас хирургия (CABG) [31].

#### ➤ **Монотерапия с Аспирин**

Голям мета-анализ на 474 ретроспективни, проспективни, както и рандомизирани проучвания, проведени в периода 1970–2004 г., обхваща 49 590 пациента. Изследователите разглеждат риска от кървене по групи хирургични специалности. Установяват, че употребата на Аспирин повишава общият риск от кървене средно с фактор 1.5 (от 1.0 до 2.5), но това не води до по-високо ниво на тежест на хеморагичните усложнения, с изключение на интракраниалната хирургия и вероятно на трансуретралната простатна резекция. Също така не води до по-висока честота на периоперативната болестност и смъртност [29]. Открива се голяма вариабилност на честотата на хеморагичните компликации – от 0% при дерматологични резекции до 75% при трансректална биопсия на простатата. Заключение от този метаанализ е, че приемът на Аспирин следва да се прекъсва периоперативно, само ако се знае или се предполага, че рискът от периоперативно кървене и неговите последствия се очаква да са също толкова или по-тежки от наблюдавания сърдечно-съдов риск след спирането на Аспирин (миокарден инфаркт, инсулт, периферно-съдова тромбоза или сърдечно-съдова смърт).

В ортопедията нещата са по-малко ясни. Проучвания показват повишена честота на кървене и хемотрансфузия при артропластика на тазобедрена става [122], но не и при остеосинтеза на бедрена шийка [111].

Lindblab B и съавт. отбелязват интересен страничен резултат в свой доклад за превантивната роля на Аспирин при каротидна хирургия. Те установяват 150 мл оперативно кървене в групата с Аспирин срещу 100 мл в групата с плацебо. Като цяло Аспирин е повишил кървенето с 20-30%, но хирурзите не са били в състояние субективно само на базата на оперативното кървене да различат пациентите на терапия с Аспирин от тези на плацебо [161].

Определени оперативни интервенции изглежда са свързани с повишен риск от усложнения като кървене на фона на Аспирин. Например при интракраниалната

хирургия е наблюдавана повишена честота на интракраниален хематом и вкл. и фатален изход [124].

При трансуретралната простатна резекция приемът на Аспирин е довел до повишена честота на хемотрансфузия с фактор 2.7 [147]. Но новите техники за трансуретрална резекция с калий-титанил-фосфатен лазер могат да намалят честотата на хеморагичните усложнения при тези пациенти [137].

Европейското ръководство за оценка и лечение на сърдечно-съдови пациенти при несърдечна хирургия от 2014 г. препоръчва решението за използване на ниски дози Аспирин при пациенти, подложени на несърдечна хирургия, да се взима след индивидуална преценка, базираща се на баланса на хеморагичния срещу исхемичния риск. При пациенти, подложени на операция на гръбначния стълб, при определени неврохирургични и офталмологични операции се препоръчва Аспиринът да се спре поне 7 дни преди предстоящата операция [87].

#### ➤ *Двойна антиагрегантна терапия (Аспирин и Клопидогрел) (ДААТ)*

Има малко проучвания за ефекта на ДААТ върху оперативното кървене при несърдечна хирургия. При интрацеребрална хирургия, очаквано, се свързва с повишена честота на интрацеребрален хематом и фатален изход. При други видове операции – орална хирургия, кожни, съдови, бронхиална биопсия, висцерална хирургия – приемът на ДААТ или не е водил до повишена честота на хеморагични усложнения, или е повишавал оперативното кървене и хемотрансфузиите средно с 50%, без обаче да има данни за повишена периоперативна болестност и смъртност (с изключение на интракраниалната хирургия). От установеното се вижда, че рискът от това да оставим пациентите без антитромбоцитни агенти в периоперативния период е като цяло по-висок от риска да не прекъсваме приема на тези жизненоважни медикаменти. Въпреки че, всеки случай трябва да се разглежда индивидуално от анестезиолог, кардиолог и хирург, важно е да се промени подходът, при който при всички пациенти антитромбоцитните медикаменти се спират 7-10 дни преди хирургия, освен когато кървенето може да възникне в затворена телесна кухина [31].

#### ❖ *Статинова терапия*

3-Хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуктазните инхибитори или статини са основен стълб в лечението на ИБС. И макар да съществуват дебати за ролята им в първичната превенция, те са твърдо доказани за вторична профилактика на коронарна и некоронарна (каротидна, аортна, периферна, ренална) атеросклероза. Освен

дългосрочният им ефект върху холестероловата обмяна, те имат и плейотропни ефекти, водещи до стабилизиране на атеросклеротичните плаки и намаляване на риска от руптура на плаката.

Съществуват проучвания, които демонстрират ползата от употребата на статини в периоперативния период по отношение на 30-дневната честота на смърт и миокарден инфаркт, както и за дългосрочната смъртност и сърдечно-съдови събития [40, 72, 93, 100].

В проспективно, рандомизирано, контролирано проучване 100 пациента с планирана съдова операция са третирани с Аторвастатин 20 мг или плацебо, веднъж дневно за 45 дни, без оглед на нивото на серумния им холестерол. На шестия месец употребата на Аторвастатин е довела до значима редукция на сърдечните събития (8% срещу 26%,  $P = 0.03$ ) [47].

В ретроспективен анализ на 401 пациенти, подложени на ендоваскуларна (EVAR) или открита хирургична (OAR) корекция на аневризма на абдоминалната аорта (AAA), Michael M. McNally и съавт. установяват, че предоперативната употреба на статини е имала протективен ефект върху пациентите и е асоциирана с намалена цена на болничния престой. Макар проучването да е фокусирано върху редукцията на стойността на лечението, то установява ясна зависимост между употребата на статини и усложненията. При EVAR статиновата група значимо е редуциран постоперативен (1.9 срещу 2.3 дни,  $P < 0.05$ ) и общ болничен (2.3 срещу 2.8 дни,  $P < 0.05$ ) престой в сравнение с нестатиновата група. При OAR в групата, приемаща статин, значително са редуцирани постоперативните усложнения (4.4% срещу 14.7%,  $P < 0.05$ ) и смъртността (0.0% срещу 5.9%,  $P < 0.05$ ). Авторите заключават, че предоперативната статинова терапия следва да бъде интегрална част от оптимизирането на риска преди операция за корекция на AAA.

Рязкото спиране на статиновия прием е също вредно, тъй като е съпроводено с ребаунд феномен и увеличена тромбоцитна агрегация. Christopher Heeschen и съавт. изследват ефекта на статиновата терапия върху 1 616 пациента от проучването PRISM, които са имали ИБС и гръдна болка в последните 24 часа. Регистрират се показателите смърт и нефатален миокарден инфаркт при 30-дневно проследяване. Установяват, че пациентите, които са приемали непрекъснато статин са имали по-ниска честота на събитията в сравнение с тези, които изобщо не са приемали (adjusted hazard ratio, 0.49 [95% CI, 0.21 to 0.86];  $P=0.004$ ). Ако статинът е спрял след хоспитализацията, сърдечният риск е бил увеличен в сравнение с пациентите, които са продължили да го

приемат (2.93 [95% CI, 1.64 to 6.27]; P=0.005). При мултивариационния анализ единствено повишеният тропонин Т (p=0.005), ST промените (p=0.03) и продължаването на статиновата терапия (p=0.008) са установени като независими предиктори за клиничния изход [69].

Настоящите препоръки на Европейското кардиологично дружество са всички пациенти с периферна артериална болест да приемат статин и приемът му да не бъде спиран при предстояща съдова операция или интервенция. За пациентите, които не приемат статин, той следва да бъде започнат, най-добре поне 2 седмици преди операцията, за максимален ефект за стабилизиране на плаката. За болни, подложени на друг вид хирургия, които нямат други индикации, липсват данни в подкрепа на предоперативна статинова терапия [87].

#### ❖ Бета-блокери при ПМИ

Бета-блокерите имат кардиопротективен ефект, като намаляват миокардния контрактилитет, удължават диастолното пълнене, намаляват кислородната консумация на сърцето и възприемчивостта му към вредните ефекти на катехоламините, отделяни по време на оперативен стрес. Хипотезата, че могат да намалят честотата на периперативните ОКС е тествана в няколко проучвания.

Най-значимото от тях е проучването POISE от 2011 г., цитирано неколккратно по-горе. Изследователите установяват по-ниска честота на миокардните инфаркти в групата пациенти, приемащи Метопролол периперативно, в сравнение с приемащите плацебо (176 [4.2%] срещу 239 [5.7%] пациенти; 0.73, 0.60–0.89; p=0.0017), но за сметка на това по-висока обща смъртност (129 [3.1%] срещу 97 [2.3%] пациенти; 1.33, 1.03–1.74; p=0.0317) и по-голяма честота на инсултите (41 [1.0%] срещу 19 [0.5%] пациенти; 2.17, 1.26–3.74; p=0.0053) в групата с Метопролол срещу плацебо групата [64].

В едно проучване се установява полза от приема на Атенолол преди и след несърдечна хирургия. В него са рандомизирани 200 пациента с поне два рискови фактора за ИБС на Атенолол или плацебо. Две години след изписването смъртността е била 55% по-висока в групата с плацебо в сравнение с групата с Атенолол (10% vs. 21%, P=0.019), а сърдечно-съдовата смъртност с 65% по-висока (p=0.033). Авторите заключават, че Атенолол може да се използва за превенция на сърдечно-съдови усложнения при несърдечна хирургия, макар малката кохорта и малкия брой пациенти, достигнали крайната точка, както и някои недъзи в събирането на данни за вътреболничната смъртност, да обезсилват донякъде този резултат [110].

Някои проучвания не намират нито полза, нито вреда от периперативното приложение на бета-блокери. Периперативното проучване POBBLE е двойно сляпо рандомизирано проучване на 103 нискорискови пациенти, подложени на инфраренална съдова операция, които са били разделени на две групи – с Метопролол 50 мг, два пъти дневно или плацебо, от постъпването в болница до 7-мия ден след хирургия. Сърдечно-съдови събития са настъпили при 15 пациента (34%) и 17 пациента (32%) съответно в групата с плацебо срещу тази с Метопролол ( $p = 0.78$ ) [27].

На базата на тези и подобни противоречиви данни, Европейското кардиологично дружество препоръчва категорично единствено терапията с бета-блокери да не се прекъсва в периперативния период при пациенти, които я приемат до момента [87].

### III. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

1. Острият миокарден инфаркт с персистираща ST елевация е една от най-добре проучените нозологични единици. След десетилетна еволюция на диагностиката, стратификацията на риска, извънболничната и болничната логистика, реперфузионната терапия и медикаментозната терапия, вътреболничната смъртност беше редуцирана от 30% в средата на 20-ти век, до 3-5% в настоящето. В световен мащаб се наблюдава трайна тенденция за намаления на общата смъртност от STEMI.

2. Периоперативният миокарден инфаркт, в това число и периоперативният STEMI остават сериозен медицински проблем. Има голям брой популационни, ретроспективни и проспективни проучвания, които показват значително по-голям процент болестност и смъртност, отколкото при спонтанния. Интердисциплинарният характер на проблема води до трудно разпознаване, късна диагноза и неоптимално лечение. Разработените скали за предоперативна оценка на риска все още не дават достатъчно добра ориентация за клиничното поведение, особено в условия на спешна хирургия.

3. По отношение на патогенезата на периоперативния STEMI има данни за съчетание на тип 1 и тип 2 МИ, т.е. коронарна тромбоза на фона на анемия, оперативна травма, обща анестезия и др.

4. Съществуват малък брой рандомизирани проучвания и те са свързани основно с медикаментозната терапия. Няма рандомизирани проучвания, касаещи интервенционалното лечение на пациенти с периоперативен миокарден инфаркт.

5. Наличните ръководства: 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) и 2017 Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery не дават достатъчна яснота в частта интервенционално лечение при периоперативни остри коронарни синдроми. Препоръките често са базирани на проучвания при NSTEMI/STEMI и не могат да се интерполират директно върху периоперативния миокарден инфаркт.

**6.** Във връзка със застаряването на населението и нарастването на съпътстващите сърдечни заболявания, както и на фона на увеличаващия се брой операции, честотата на периперативните сърдечно-съдови усложнения, в това число и на периперативните миокардни инфаркти очаквано ще се увеличава. Особено необходимо и уместно е разработването на съвременни ръководства, базирани на рандомизирани проучвания и имплементирането им като протоколи в болничната практика.



## IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**ЦЕЛ:** Да се проучат клиничните, диагностични и терапевтични особености на периперативния миокарден инфаркт (ПМИ) на пациенти с несърдечна хирургия в сравнение с тези на спонтанния миокарден инфаркт (СМИ), възникнал без хирургична интервенция.

### ЗАДАЧИ

За постигане на поставената цел са формулирани следните задачи:

1. Да се установи честотата на периперативния миокарден инфаркт със ST елевация на пациенти със спешна несърдечна хирургия, лекувани в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД.

2. Да се установи влиянието на доказаните рискови фактори при спонтанен STEMI върху протичането и прогнозата на периперативния миокарден инфаркт със ST елевация и да се тестват скали за оценка на сърдечно-съдовия риск в условия на спешна хирургия.

3. Да се анализира ролята на следоперативната анемия при лечението на пациенти с периперативен миокарден инфаркт със ST елевация и изхода от него.

4. Да се установят разликите в проявата, протичането и изхода на периперативния ОМИ в сравнение с тези на спонтанния остър миокарден инфаркт със ST елевация.

5. Да се определят особеностите на медикаментозното и интервенционалното лечение на периперативния миокарден инфаркт със ST елевация.

6. Да се анализират резултатите от интервенционалното лечение на пациентите с ПМИ-STEMI в сравнение с резултатите при спонтанните STEMI за съответния период от време – процедурен успех, усложнения, вътреболнична смъртност.

7. Да се създаде алгоритъм за осъществяване на болнична логистика и на интервенционално лечение на болни с периперативен STEMI при спешна несърдечна хирургия.

## V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 1. МАТЕРИАЛ (ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА)

#### 1.1. Основна и контролна група пациенти със STEMI и PPCI

По данни от регистъра на Отделението по инвазивна кардиология (ОИК) към Клиниката по кардиология на УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов“ за периода 2010-2015 г са проведени общо 1 595 първични коронарни интервенции при пациенти със STEMI (PPCI).

За същия период от време в Клиниката по кардиология са преведени от хирургичните клиники 361 пациенти със сърдечни периперативни усложнения (ИБС, РПН, СН и др.), като от тях 157 са с остри коронарни синдроми. При 142 е проведена СКАГ и са извършени 71 PPCI, като 35 пациенти са със STEMI или 52%.

Според включващите и изключващите критерии тези 35 пациенти с периперативен STEMI и с PPCI са определени като основна група. От останалите случаи с помощта на уеб базирана платформа (Research Randomizer) са избрани на случаен принцип 106 случая на PPCI за контролна група – STEMI, без несърдечна хирургия. От тях, след статистическо изравняване на „замъгляващите“ фактори пол и възраст групата се редуцира до 77 пациенти.

За целите на настоящото проучване изследваните пациенти са разделена на две групи:

- Група 1 – основна група, състояща се от 35 пациенти с периперативен STEMI, подложени на несърдечна хирургия и
- Група 2 – контролна група, включваща 77 пациенти с първична коронарна интервенция при спонтанен STEMI.

Първоначално определената цел бе анализ на всички случаи с периперативни миокардни инфаркти, но поради установени множество пропуски в оценката на предоперативния риск, в проследяването в периперативния период, в откриването на усложнения и не на последно място приложението на различни терапевтични стратегии (чест избор на консервативно поведение вместо инвазивна стратегия с реваскуларизация), се взе решение да се анализира само подгрупата на пациенти с периперативен STEMI. Това решение е на базата на: 1) Утвърдените алгоритми за логистика, диагноза и лечение на спонтанния STEMI, както и достатъчно голям опит и голяма база данни на ОИК за осигуряване на контролна група пациенти със спонтанен

STEMI; 2) По-отчетливата симптоматика и ЕКГ промени, както и по-тежкото протичане прави по-вероятно откриването на STEMI в периоперативния период при пациенти в хирургични/интензивни отделения (извън кардиологично отделение) и съответно лечението да бъде интервенционално, с доказана полза от редица международни проучвания; 3) Фактът, че процедурите са извършвани в един център, по единен протокол за двете групи пациенти, дава възможност за по-детайлно разграничаване на рисковите фактори, протичането на болестта, разликите при терапевтичното поведение и изхода.

### **1.2. Честота, вид и тежест на оперативните интервенции в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД**

За периода 2010-2015 г. са извършени 155 502 хирургични операции (Виж приложение). От тях на пациенти над 18 годишна възраст са 121 021 операции. С висока и много висока сложност и тежест са 36,6% от операциите, т.е. 44 346 операции. Общата смъртност е 2,2%, а в групата на сложни и много сложни операции тя е 4,3%. При възрастовата група над 65 години общият брой операции е 36 981, смъртността е 4,6%. Сложните и много тежки операции са 13 108 (35%), със смъртност 7,7%.

### **1.3. Критерии за включване и за изключване в проучването**

Дефинирането на острия миокарден инфаркт е извършено на базата на последния Експертен консенсусен документ на Европейското дружество по кардиология **Четвъртата универсална дефиниция на миокардния инфаркт (2018) [148]**. Според тази дефиниция терминът **остър миокарден инфаркт** трябва да се използва, когато има остро миокардно увреждане с клинични данни за остра миокардна исхемия и данни за покачване и/или спадане на стойностите на cTn при минимум една стойност над 99-ия перцентил на горната референтна граница (URL) и поне една от следните особености:

- Симптоми на миокардна исхемия;
- Нови исхемични ECG промени;
- Развитие на патологични Q зъбци;
- Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел, съвместим с исхемична етиология;
- Идентифициране на коронарен тромб с ангиография или аутопсия

За пациентите със **STEMI** е използвана дефиницията от **Препоръки на ESC 2017 за поведение при остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента**: „При пациенти с персистиращ гръден дискомфорт или други симптоми, съответстващи на исхемия и елевация на ST-сегмента в минимум две съседни отвеждания, с цел прилагане на спешни терапевтични стратегии, като например реперфузионна терапия, се приема наличие на STEMI.“ [77].

За целите на проучването **периоперативният остър миокарден инфаркт** е дефиниран като STEMI, възникнал от момента на хоспитализацията в хирургично отделение до 7-тия ден след операцията, включително [126].

#### **Включващи и изключващи критерии:**

##### **❖ Основна група пациенти – включващи критерии**

1. Мъже и жени на възраст над 18 години
2. Извършена несърдечна хирургична интервенция в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ в периода 01.01.2010 – 31.12.2015 г.
3. Ангиографски данни за коронарна тромбоза с TIMI 0-1 кръвоток
4. Извършена първична PCI в Клиниката по кардиология по повод на STEMI, възникнал от момента на хоспитализацията в хирургично отделение до 7-мия ден след операцията, включително.

##### **❖ Основна група пациенти – изключващи критерии**

1. Остър коронарен синдром без ST елевация
2. Миокарден инфаркт, възникнал в рамките на болничния престой, без на пациента да е извършвана хирургична интервенция.
3. STEMI с давност над 48 ч.
4. Ангиографски данни за необструктивна коронарна болест и TIMI кръвоток >1
5. Всяка непълнота в наличната медицинската документация, която по преценка на изследователя би попречила на анализа на данните.

##### **❖ Контролна група пациенти – включващи критерии**

1. Мъже и жени над 18 години
2. Извършена първична PCI в Кардиологична клиника на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ в периода 01.01.2010–31.12.2015 г по повод на STEMI, възникнал спонтанно, извън болничното заведение.

3. Подбрани на случаен принцип с използване на компютърна програма за рандомизация

❖ **Контролна група пациенти – изключващи критерии**

1. Остър коронарен синдром без ST елевация
2. STEMI, възникнал до 30-ти ден включително след извършена хирургична интервенция
3. Давност на инфаркта над 48 ч.
4. Всяка непълнота в наличната медицинската документация, която по преценка на изследователя би попречила на анализа на данните.

#### **1.4. Видове операции според спешността**

Според времевите интервали, в които безопасно може да бъде отложена спешната хирургия, работната група по спешна хирургия (Kluger и съавт.) класифицира спешните хирургични заболявания в няколко категории:

**I.** Незабавна хирургия – кървене

**II.** Хирургия в рамките на час – инкарцерирана херния, мезентериална съдова оклузия, дифузен перитонит с непокрита руптура на кух коремен орган, остра исхемия на крайник, некротизиращ фасциит със сепсис.

**III.** Хирургия в рамките на 6 часа - локален перитонит, мекотъканна инфекция без сепсис.

**IV.** Хирургия в рамките на 12 часа - остър апендицит, холецистит (избирателно).

**V.** Хирургия между 24-ти и 48-ми час – прогресия на заболяването при начално консервативно поведение (холецистит), както и релапаротомия след индексно хирургическо вмешателство [239].

#### **1.5. Диагноза остър миокарден инфаркт**

За поставянето на диагнозата остър миокарден инфаркт при всички пациенти в основната и в контролната група са използвани:

1. Клиничен преглед от кардиолог.
2. 12 канална ЕКГ със стандартни параметри на записа – скорост на хартията 25 мм/сек и амплитуда 10 mm/mV.
3. Лабораторни изследвания на: обща креатинфосфокиназа (СРК), определена като активност, креатинфосфокиназа – мускулен и мозъчен изоензим (СРК-

MB), определена като количествена стойност и сърдечен тропонин I (Tn I), определен количествено.

4. Ехокардиография с оценка на левокамерна глобална и регионална систолна функция, определяне на фракция на изтласкване на лява камера (ФИЛК), левокамерни обеми и размери.
5. RCRI (Revised Cardiac Risk Index – Lee) – за основната група

### **I. Критерии**

**Високорискова хирургия (Сърдечен риск >5%):** 1 точка

**ИБС** 1 точка

Преживян МИ

Положителен стрес тест

Гръдна болка, след МИ

Използване на нитрат за контрол на ангина пекторис

Патологични Q зъбци на ЕКГ

**Застойна сърдечна недостатъчност** 1 точка

Белодробен едем

Пристъпен нощен задух

Хрипове в белодробните основи

T3 галоп

Ro-графия с белези на белодробен венозен застой

**Мозъчно-съдова болест (ТИА или инсулт):** 1 точка

**Захарен диабет на Инсулин:** 1 точка

**Бъбречна недостатъчност**

(серумен креатинин > 170 mmol/l или креатининов

клирънс < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (MDRD): 1 точка

### **II. Интерпретация**

#### ***Точкуване:***

Точки 0: Class I Много нисък (0.4% усложнения)

Точки 1: Class II Нисък (0.9% усложнения)

Точки 2: Class III Умерен (6.6% усложнения)

Точки 3: Class IV Висок (> 11% усложнения)

**Усложнения, предиктирани от горната скала:**

Миокарден инфаркт

БТЕ

Камерно мъждене

Сърдечен арест

Пълнен AV блок

## 2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

### 2.1. Рискови фактори:

**Захарен диабет – дефиниция:** Използвани са диагностичните критерии за захарен диабет на Световната здравна организация (СЗО) от 2006 г. [323], които съвпадат и с тези от препоръките за диагностика и лечение на захарен диабет на европейското кардиологично общество от 2019 г. [197], а именно: Измерен HbA1C  $\geq 6.5\%$  (48 mmol/mol) и плазмена глюкоза на гладно  $\geq 7.0$  mmol/L или плазмена глюкоза 2 ч след обременяване  $\geq 11.1$  mmol/L.

За целите на проучването рисков фактор „захарен диабет“ означава наличие на диагноза „захарен диабет“ в медицинската документация, включително и новооткрит такъв в хода на пролежаването за острия миокарден инфаркт.

**Артериална хипертония (АХ) - дефиниция:** Използвана е дефиницията от Практическо ръководството за артериална хипертония на ESC от 2018 г. [314]: Като „артериална хипертония“ се определят такива нива на артериалното налягане, при които ползите от терапията (била чрез промяна в начина на живот или чрез лекарства) категорично надвишават рисковете от терапията, така, както е доказана в клинични проучвания. За практиката тези нива са:  $\geq 140$  mmHg за систолни и  $\geq 90$  mmHg за диастолни стойности. За целите на настоящото проучване с рисков фактор „артериална хипертония“ са приети всички пациенти, в чиято медицинска документация фигурира диагнозата „Артериална хипертония“.

**Дислипидемия – дефиниция:** Популационните норми за нивата на холестерола са неприложими за определяне на понятието „дислипидемия“ в клинични ситуации. Прицелните стойности на терапията също не са подходящи за използване, тъй като са различни според пациентския рисков профил. Затова е използвана най-обща дефиниция на дислипидемия: „Повишени нива в кръвта на общия холестерол и на холестероловите частици с ниска плътност (LDL-C) или понижени нива на холестероловите частици с висока плътност (HDL-C)“. Всеки пациент в двете сравнявани групи, който преди хоспитализацията си, свързана с острия миокарден инфаркт, е приемал липидопонижаваща терапия или в чиято медицинска документация фигурира диагноза „дислипидемия“ е приет за пациент с рисков фактор „дислипидемия“.

**Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) – дефиниция:** ХБЗ се дефинира като бъбречна увреда или намалена скорост на гломерулна филтрация  $< 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> за 3 месеца или повече, независимо от причината [242]. За целите на анализа са използвани



само стойностите на креатинин. Под бъбречна недостатъчност в двете групи се разбира креатинин над горна граница на нормата.

**Анемия – дефиниция:** Анемията, според дефиницията на СЗО, е състояние, при което броят на еритроцитите или концентрацията на хемоглобина в тях е по-ниска от нормалните стойности. (таблица 7)

Рисков фактор „анемия“ е бил наличен при включените в анализа пациенти тогава, когато първата известна стойност на хемоглобина при хоспитализацията за острия миокарден инфаркт (изходен хемоглобин) е била под нормата за съответния пол.

Haemoglobin levels to diagnose anaemia at sea level (g/l)<sup>‡</sup>

Population	Non -Anaemia*	Anaemia*		
		Mild <sup>‡</sup>	Moderate	Severe
Children 6 - 59 months of age	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Children 5 - 11 years of age	115 or higher	110-114	80-109	lower than 80
Children 12 - 14 years of age	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Non-pregnant women (15 years of age and above)	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Pregnant women	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Men (15 years of age and above)	130 or higher	110-129	80-109	lower than 80

<sup>‡</sup> Adapted from references 5 and 6

\* Haemoglobin in grams per litre

<sup>‡</sup> "Mild" is a misnomer: iron deficiency is already advanced by the time anaemia is detected. The deficiency has consequences even when no anaemia is clinically apparent.

Таблица 7.

## 2.2. Кардиологично изследване

### Анамнеза и статус

Настоящото проучване е ретроспективно – използвани са данните от анамнезата и обективното състояние от пациентската документация – история на заболяването. Често, особено при хирургичната анамнеза или при прием в условия на спешност, липсват детайли за сърдечно-съдовия статус. Информацията за рисковия профил на пациентите и в двете изследвани групи е неконсистентна, поради което някои променливи, като тютюнопушене и фамилна анамнеза не са включени в анализа.

### 2.3. Клинико-лабораторни изследвания

При хоспитализиране на пациентите рутинно са извършени изследвания на пълна кръвна картина, маркери за миокардна увреда (СРК-креатининфосфокиназа, МВ-фракция на креатининфосфокиназа и тропонин Т), липиден профил (общ холестерол,

HDL и LDL-холестерол, триглицериди), чернодробни ензими (трансаминази-ASAT, ALAT), кръвна глюкоза, остатъчни азотни тела (урея и креатинин), електролити, коагулационен статус.

В динамика са проследявани маркери за миокардна увреда, тропонин, кръвно-захарен профил при пациенти със захарен диабет, електролити, както и азотни тела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Повишение на ензимите за миокардна некроза се приема при следните стойности: СРК  $\geq 171$  U/l – за мъже и СРК  $\geq 145$  – за жени, МВ-фракция  $\geq 24$  U/l – за мъже и жени, високоспецифичен тропонин Т  $\geq 0.03$  ng/ml за двата пола.

За целите на сравнителното изследване са използвани четири лабораторни показателя: изходен хемоглобин, изходен тропонин, максимална стойност на креатинфосфокиназа (СРК) и максимална стойност на МВ фракция на креатинфосфокиназа (СРК-МВ). За изходна стойност е приета първата стойност на изследвания показател, получена след постъпването на пациента в болница. Изходните показатели са използвани с диагностична цел. За максимални стойности са приети най-високите стойности на изследвания показател, получени в хода на пролежаването. Те са използвани за количествена ориентация за степента на миокардната увреда, както и ориентир за времето на настъпване на ОКС. Други лабораторни показатели, като креатинин, eGFR, серумни липиди и др. вероятно биха били подходящи за допълване на картината на рисковия профил на двете пациентски популации, но поради неконсистентното им проследяване в пациентската документация се оказаха неподходящи за сравнителен анализ.

Лабораторните изследвания са извършени в Централна клинична лаборатория на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД.

#### **2.4. Електрокардиография (ЕКГ)**

На всички пациенти от основната и контролната група със симптоми на ОМИ при прием в Клиниката по кардиология се извършва стандартна 12-канална ЕКГ (на апарат SCHILLER AT-102, стандартно зададена скорост на хартията 25 mm/s и усилване 10 mm/mV). При недиагностична или нормална находка и персистираща симптоматика, е извършвана ЕКГ със задни (V7-V9) и десни гръдни отвеждания (V1R-V4R).

## 2.5. Ехокардиография

На всички пациенти от основната и контролната група със симптоми на ОМИ при прием в интензивен сектор на Клиниката по кардиология се осъществява ехокардиографско изследване с апарат PHILIPS HD11. Контролно изследване е провеждано при: пациенти с влошаване на клиничното състояние, при новопоявили се сърдечен шум или перикардно триене, както и в случаите, когато стойността на даден параметър би имала значение при вземане на конкретно решение (напр. необходимост от вливане на водно-солеви разтвори или на диуретик, уточняване на оптимална медикаментозна терапия). Използвани се следните ехокардиографски позиции: парастернална позиция - дълга и къса ос, апикална позиция - четирикухинен, двукухинен и петкухинен срез, субксийфоидална позиция и супрааортна позиция за оценка на асцендентна, десцендентна аорта и аортна дъга.

Прилагани са 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. Използвани са стандартни означения за сегментни нарушения в кинетиката – нормокинезия, хиперкинетизъм, хипокинезия, акинезия и дискинезия при 16- сегментен модел. Индиректно е измервано налягането в десните кухини.

### **3. ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕТОДИ**

#### **3.1. Медикаментозна терапия**

За избора на оптимална терапия са използвани актуалните Препоръки на ESC 2017 за поведение при остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента STEMI.

##### **❖ Антиагрегантна терапия**

При хоспитализацията всички пациенти от контролната група са получили DAPT, съставена от насищаща доза 300 мг Ацетилсалицилова киселина (при предходен амбулаторен прием – 100 мг) и ADP-инхибитор. Двата ADP-инхибитора, които са използвани и при двете групи пациенти са Тикагрелор (180 мг насищаща доза, последвана от 2 x 90 мг/дневно) и Клопидогрел (600 мг насищаща доза, последвана от 75 мг/дневно).

В основната група честотата на доказателство-базираната терапия е по-ниска, основно поради съображения за безопасност (скорошна оперативна интервенция и висок риск от кървене).

##### **❖ Антикоагулантна терапия**

Интрапроцедурно при всички пациенти е използван нефракциониран Хепарин (НФХ) в дози 70 IU - 100 IU/kg. Последващо приложение на антикоагуланти в терапевтична доза бе ограничено до пациентите с допълнителни показания за това (предсърдно мъждене, механични клапни протези, съдови протези, ДВТ/БТЕ). При останалите пациенти е прилагана антикоагулантна терапия в профилактични дози на ДВТ, като предпочитания клас медикаменти са нискомолекулен Хепарин (НМХ).

##### **❖ Антилипемична терапия**

Статинова терапия е започната възможно най-рано при всички пациенти, като дозата е съобразена с индивидуалните особености на пациента (възраст, придружаващи заболявания, анамнеза за нежелани реакции при предходно лечение), както и с установените стойности на липидния им профил.

##### **❖ Антиангинозна терапия**

Използвани са бета-блокери и нитрати. Бета-блокери са приложени възможно най-скоро при всички пациенти, които нямат противопоказания за това. След реваскуларизацията, при персистиране на стенокардна симптоматика, е провеждана интравенозна инфузия с Глицеролов тринитрат. При част от пациентите с продължаваща исхемия и засягане на други коронарни съдове (извън инфарктния), е продължавано приложението на нитропрепарат пер ос.

#### ❖ **Опиоидни аналгетици**

Използваните медикаменти от групата са Фентанил (начална дозировка от болус 50 мкг; повтаряне на апликацията при липса на ефект) и Морфин (2-4 мг начален болус, като дозата се повтаря и дублира при липса на ефект).

#### ❖ **Кислородотерапия**

В зависимост от състоянието на пациента и придружаващите заболявания е провеждана кислородотерапия при част от пациентите, като cut-of стойност за инициирането ѝ е  $\text{satO}_2 < 90\%$ .

### **3.2. Интервенционални методи на диагностика и лечение**

#### ❖ **Селективна коронарна ангиография (СКАГ)**

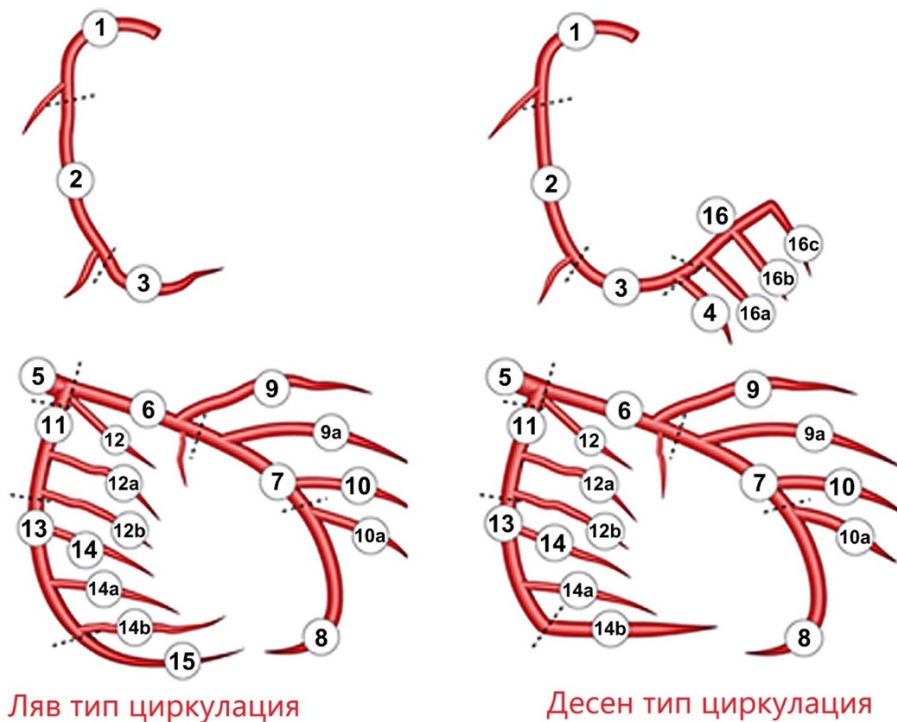
##### ➤ **Подготовка за изследването**

Селективната коронарна ангиография (СКАГ) на пациентите е извършвана като рутинно се подготвят дясна радиална артерия (ARD; предпочитан достъп) и дясна феморална артерия. След поставянето на артериален интродюсер се аплицират Nerafin 70 IU/kg т.т., а при радиален достъп и Verapamil 2.5 mg. На пациентите, които са с изразена психомоторна възбуда и болка в гърдите се прилагат бензодиазепин (Midazolam) и опиоиден аналгетик (Fentanyl).

##### ➤ **Провеждане на СКАГ**

За извършване на инвазивното изследване е използван ангиограф GE INNOVA 2100IQ.

За обозначаване на коронарните сегменти се използва класификацията, използвана в проучването Syntax (фигура 15) [139].



**Фигура 15.**

Диаметърът на коронарните артерии, степента и дължината на стеснението се определят от оператора или при специфични ситуации с помощта на софтуер за оценка размера на коронарните артерии (QCA). За праг на сигнификантност е приета 70% ангиографска стеноза на съдовия диаметър.

В условията на STEMI кръвотокът в инфарктната артерия по време на диагностичното изследване, както и след интервенционалното лечение е оценяван чрез TIMI скалата:

TIMI III- без разлика в скоростта на кръвотока дистално от лезията, в сравнение с незасегнат проксимален участък;

TIMI II – по-бавно контрастиране на артерията дистално от лезията, спрямо незасегнатият проксимален участък или се наблюдава забавено „измиване“ на контраста дистално от лезията;

TIMI I – контрастът преминава дистално от лезията, като не се контрастират най-дисталните сегменти на артерията;

TIMI 0 – контрастна материя не прониква дистално от лезията. Използваните контрастни материи за изследванията са нейонни изоосмоларни.

### ➤ **Провеждане на коронарна интервенция**

Отново предвид ретроспективния характер на изследването и сравнително дългия обхванат период, беше необходимо да се подберат онези променливи от коронарната интервенция, които имат отношение към целите на анализа, но и за които може да се извлече достатъчна и консистентна информация.

Бяха подбрани за сравнение пет процедурни променливи – брой засегнати съдове, наличие или не на стентиране, финален кръвоток според TIMI класификацията, постпроцедурна терапия с Нитроглицерин и използване на IIb/IIIa антагонисти.

Някои процедурни променливи, като например броят и вида на използваните стентове, бяха умишлено извадени от анализа, тъй като нямат пряко отношение към целите и задачите на проучването и биха довели до смислово размиване на получените резултати.

Отделно бяха изследвани процедурните усложнения – no-reflow, ретромбоза, камерно мъждене, всякакъв сърдечен арест, имплантиране на IABP, кървене от ГИТ, кървене от ЦНС, хематом на пункционното място, друго значимо кървене, спешен АКБ, остра левостранна сърдечна недостатъчност, смърт, както и „други“, където се включват по-редките такива.

#### 4. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics

25.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието  $p < 0.05$ .

Приложени са следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. *Вариационен анализ* – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.
4. *Алтернативен анализ* – за сравняване на относителни дялове.
5. *Точен тест на Фишер и тест  $\chi^2$*  - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. *Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк* – за проверка на разпределението за нормалност.
7. *T-критерий на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
8. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. *Корелационен анализ* – за търсене на зависимост между количествени променливи.
10. *Бинарна логистична регресия* – за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори.
11. *ROC крива* – за определяне на прагови стойности на количествени признаци с цел класификация на определени състояния.
12. *Критерии за валидизация на скрининг тестове.*

За оценяване *валидността* на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии<sup>1</sup>:

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).



Резултати от теста	Със заболяване	Без заболяване	Общо
Положителен	A истински положителни	b фалшиво положителни	a+b
Отрицателен	C фалшиво отрицателни	d истински отрицателни	c+d
Общо	a+c	b+d	a+b+c+d

Таблица 8. Възможни резултати от теста

**Чувствителността (Sensitivity)** представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за *позитивен* тест при скринираните болни лица [6]:

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

**Специфичността (Specificity)** характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за *отрицателен* тест при скринираните здрави лица:

$$Sp = \frac{d}{b + d}$$

**Положителната предсказваща стойност (Positive predictive value)** на теста се измерва с вероятността за *наличие на заболяване* при лицата с *положителен тест*:

$$PV = \frac{a}{a + b}$$

**Отрицателната предсказваща стойност (Negative predictive value)** на теста се измерва с вероятността за *отсъствие на заболяване* при лицата с *отрицателен тест*:

$$NV = \frac{d}{c + d}$$

**Прецизност (Accuracy)** – относителен дял на верните отговори:

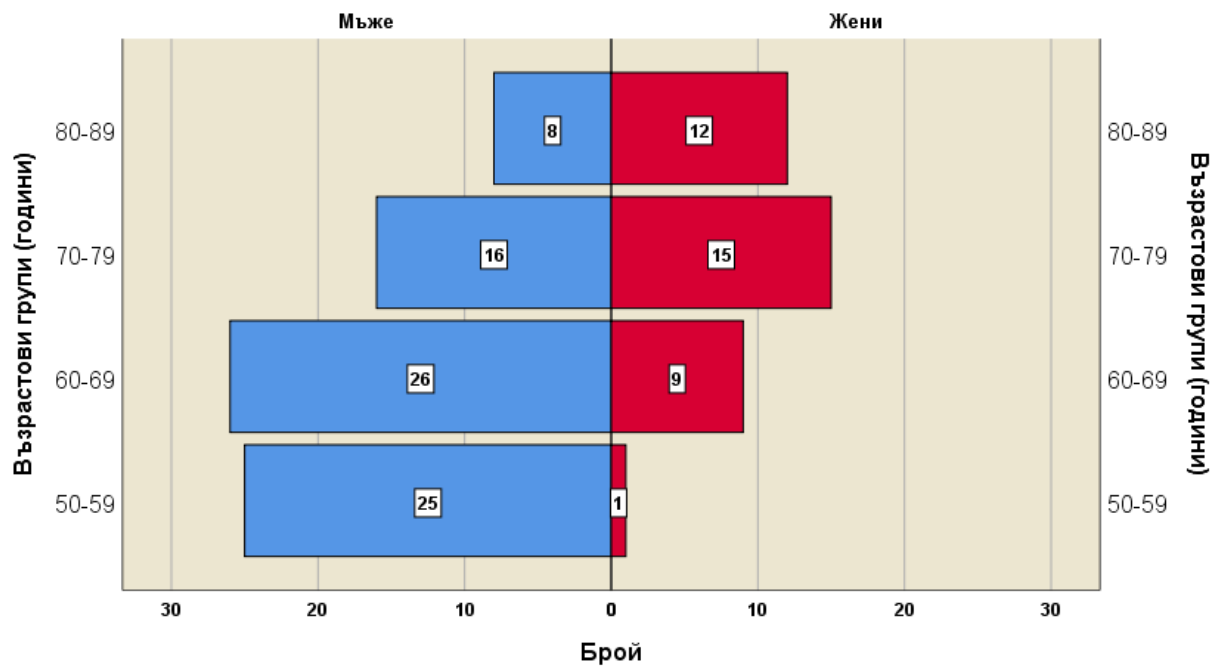
$$Ac = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

## VI. РЕЗУЛТАТИ

### 1. Сравнителен анализ на показатели е пол, възраст, рискови фактори на двете групи пациенти с ОМИ

В проучването участват общо 112 пациенти с диагноза остър миокарден инфаркт с персистираща ST елевация, на средна възраст  $67,46 \pm 10,21$  години (в диапазона 50-88 години). От тях 75 (67,0%) са мъже и 37 (33,0%) жени.

Възрастовата група с най-голяма численост (26) при мъжете е 60-69 години, следвана от 50-59 години с 25, а с най-малка (8) – 80-89 години. При жените с най-голяма численост (15) е възрастова група 70-79 години, следвана от 80-89 години с 12, а с най-малка 50-59 години (фигура 16).



Фигура 16. Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

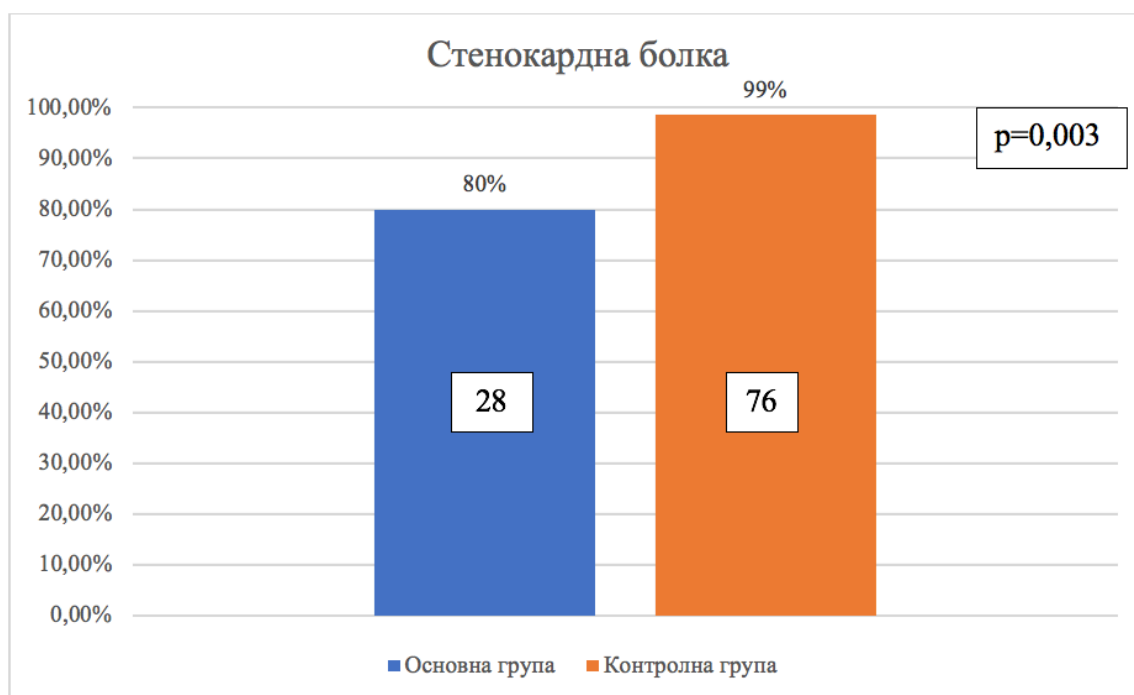
Показател	Основна група	Контролна група	P
	Брой (%)	Брой (%)	
Мъже	20 (57,1 %)	55 (71,4 %)	0,193
Възраст (години)	71± (10,21)	68± (10,33)	0,140
Захарен диабет	16 (41,0 %)	19 (26,0 %)	0,134
Артериална хипертония	32 (31,1 %)	3 (33,3 %)	1,000
Дислипидемия	21 (61,8 %)	57 (74,0 %)	1,000
ХБН	6 (17,6 %)	10 (13,0 %)	0,563
Преживян МИ	5 (38,5 %)	30 (30,3 %)	0,540
Преживян ИМИ	5 (35,7 %)	30 (30,6 %)	0,761
ПСБ	9 (25,7 %)	1 (1,3 %)	<b>&lt;0,001</b>
Предходна РСІ	7 (46,7 %)	28 (28,9 %)	0,230
Предходна АСВ	0 (0 %)	35 (31,5 %)	1,000

Таблица 9. Основни характеристики на двете групи пациенти със STEMI

- Сигнификантна разлика между основната и контролната група не се наблюдава по отношение на рисковите фактори захарен диабет, АХ, ХБЗ, преживян МИ, преживян мозъчен инсулт, предходна РТСА, предходна АСВ.

- Сигнификантна разлика по рисковите фактори между основната и контролна група се наблюдава единствено при ПСБ. В основната група значимо по-висок е относителният дял на имащите ПСБ, докато в контролната – по-висок е на тези без ПСБ (таблица 9).

## 2. Сравнителен анализ на клиничните показатели на двете групи пациенти със STEMI



Фигура 17. Наличие на стенокардна болка при пациентите от двете групи

Време от началото на симптоматиката до извършване на интервенцията (SBT)	Статистика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
≥ 12 часа	Брой	20	15	35
	%	26,0 <sup>a</sup>	42,9 <sup>b</sup>	31,3
<12 часа	Брой	57	20	77
	%	74,0 <sup>a</sup>	57,1 <sup>b</sup>	68,8
Общо	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 10. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по времето от диагностицирането на инфаркта до извършване на интервенцията (p=0,083)

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

На таблица 10 се вижда, че: 1) Различието между двете изследвани групи по времето от диагностицирането на инфаркта до извършване на интервенцията е с

гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ); 2) В основната група със значимо по-висок относителен дял са пациентите с време от диагностицирането на инфаркта до извършване на интервенцията  $\geq 12$  часа, а при контролите – под 12 часа.

- Последващият анализ на евентуалната връзка на визираното време с настъпилите усложнения показва отсъствие на такава (таблица 11).

**Забележка:** В анализа са включени само усложненията, имащи необходимата статистическа представителност.

Усложнения	Статистика	Време от началото на симптоматиката до извършване на интервенцията (SBT)		P
		$\geq 12$ часа	$< 12$ часа	
No-reflow	Брой	1	6	0,431
	%	2,9	7,8	
ОЛСН	Брой	7	7	0,128
	%	20,0	9,1	
Смърт	Брой	6	10	0,570
	%	17,1	13,0	

**Таблица 11. Анализ на зависимостта между времето от диагностицирането на инфаркта до извършване на интервенцията и настъпването на усложнения**

Исходно състояние при постъпване за интервенция	Статистика	Група		P
		Контролна	Основна	
Шок	Брой	6	5	0,315
	%	7,8	14,3	
ОЛСН	Брой	6	8	<b>0,034</b>
	%	7,8	22,9	
Временен пейсмейкър	Брой	9	2	0,498
	%	11,7	5,7	

**Таблица 12. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по изходното състояние при постъпване за интервенция**

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

От таблица 12 става ясно, че статистически достоверна разлика между двете изследвани групи се наблюдава само при усложнението ОЛСН, което е със значимо по-висок относителен дял в основната група;

Локализация на инфаркта	Статистика	Група		P
		Контролна	Основна	
Преден	Брой	27	20	<b>0,039</b>
	%	35,1 <sup>a</sup>	57,1 <sup>b</sup>	
Долен	Брой	49	9	<b>&lt;0,001</b>
	%	63,6 <sup>a</sup>	25,7 <sup>b</sup>	
Латерален	Брой	11	4	0,773
	%	14,3 <sup>a</sup>	11,4 <sup>a</sup>	
Деснокамерен	Брой	1	1	0,529
	%	1,3 <sup>a</sup>	2,9 <sup>a</sup>	

**Таблица 13. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по локализацията на инфаркта**

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

Резултатите от таблица 13 показват, че:

- Предният инфаркт е със сигнификантно по-висок относителен дял в основната група, а долния – в контролната;
- Значима разлика по латералната локализация не бе установена.

Артериален достъп	Статистика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
Феморален	Брой	4	7	11
	%	5,2 <sup>a</sup>	20,0 <sup>b</sup>	9,8
Радиален	Брой	73	28	101
	%	94,8 <sup>a</sup>	80,0 <sup>b</sup>	90,2
Общо	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 14. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по артериален достъп (p=0,034)**

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

Резултатите от таблица 14 показват, че:

- Радиалният достъп е със сигнификантно по-висок относителен дял в контролната група, а феморалния – в основната.

Показател	Контролна група (n=77)		Основна група (n=35)		P
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Процедурно време (мин)	54,03	24,91	55,94	22,14	0,396
Скопично време (мин)	15,24	11,42	15,31	7,24	0,222
Количество контраст	188,18	70,05	187,43	70,93	0,902

**Таблица 15: Сравнителен анализ на изследваните групи по показателите процедурно време, скопично време и контраст**

Сравнителният анализ на изследваните групи по процедурно време, скопично време и контраст установи, че няма статистически значима разлика между тях по тези показатели.

Брой засегнати коронарни артерии	Статистика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
1	Брой	32	10	42
	%	41,6	28,6	37,5
2	Брой	27	13	40
	%	35,1	37,1	35,7
3	Брой	18	12	30
	%	23,4	34,3	26,8
Общо	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 16: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по степента на засягане на коронарните артерии ( $p=0,336$ )**

Сравнителният анализ на изследваните групи по степента на засягане на коронарните артерии установи, че няма статистически достоверна разлика между тях по тези показатели, дори когато са разделени по групи едноклонова и многоклонова болест.

Стентиране	Статистика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
POBA	Брой	5	14	19
	%	6,5 <sup>a</sup>	40,0 <sup>b</sup>	17,0
BMS	Брой	55	16	71
	%	71,4 <sup>a</sup>	45,7 <sup>b</sup>	63,4
3DES	Брой	17	5	22
	%	22,1 <sup>a</sup>	14,3 <sup>a</sup>	19,6
Общо	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 17. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по стентиране ( $p<0,001$ )**

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



Брой стентове	Статистика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
РОВА	Брой	5	14	19
	%	6,5 <sup>a</sup>	40,0 <sup>b</sup>	17,0
1	Брой	48	15	63
	%	62,3 <sup>a</sup>	42,9 <sup>a</sup>	56,3
2+	Брой	24	6	30
	%	31,2 <sup>a</sup>	17,1 <sup>a</sup>	26,8
Общо	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 18: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по брой стентове ( $p < 0,001$ )**

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

От таблица 17 и 18 става ясно, че:

- Основната група е със сигнификантно по-висок относителен дял на пациенти без стентирание, а контролната – със стент BMS;
- Значима разлика по стента DES не бе установена;
- При сравнителния анализ на броя стентове сигнификантна разлика има само при липсата на стентове (РОВА) – по-високият процент е в основната група.

No-reflow	Статистика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
Не	Брой	74	31	105
	%	96,1	88,6	93,8
Да	Брой	3	4	7
	%	3,9	11,4	6,3
Общо	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 19. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по No-reflow ( $p = 0,202$ )**

Двете изследвани групи не се различават значимо по честотата на усложнението No-reflow (таблица 19).

Инстент тромбоза	Статистика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
Не	Брой	74	30	104
	%	96,1	85,7	92,9
Да	Брой	3	5	8
	%	3,9	14,3	7,1
Общо	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 20: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по инстент тромбоза след предходно стентиране (p=0,105)**

Двете изследвани групи не се различават значимо по честотата на инстент тромбозата (таблица 20).

Степен на финален TIMI flow	Статистика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
0	Брой	3	6	9
	%	3,9 <sup>a</sup>	17,1 <sup>b</sup>	8,0
1	Брой	1	0	1
	%	1,3 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0,9
2	Брой	5	4	9
	%	6,5 <sup>a</sup>	11,4 <sup>a</sup>	8,0
3	Брой	68	25	93
	%	88,3 <sup>a</sup>	71,4 <sup>b</sup>	83,0
Общо	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 21: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по финален TIMI кръвоток (p=0,064)**

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

На таблица 21 се вижда, че:

- Основната група е със сигнификантно по-висок относителен дял при степен 0, а контролната – при степен 3;
- Значима разлика при степени 1 и 2 не бе установена;

Перипроцедурна терапия с антитромбоцитни агенти	Статис- тика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
Без антитромбоцитна терапия	Брой	0	4	4
	%	0 <sup>a</sup>	11,4 <sup>b</sup>	3,6
Clopidogrel + Aspirin	Брой	47	21	68
	%	61,0 <sup>a</sup>	60,0 <sup>a</sup>	60,7
Brilique + Aspirin	Брой	30	6	36
	%	39,0 <sup>a</sup>	17,1 <sup>b</sup>	32,1
Clopidogrel само	Брой	0	3	3
	%	0 <sup>a</sup>	8,6 <sup>b</sup>	2,7
Aspirin само	Брой	0	1	1
	%	0 <sup>a</sup>	2,9 <sup>a</sup>	0,9
<b>Общо</b>	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 22: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по перипроцедурната терапия с антитромбоцитни агенти**

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

От таблица 22 става ясно, че:

- Между двете изследвани групи се наблюдава статистически достоверна разлика по перипроцедурната терапия с антитромбоцитни агенти;
- Основната група е със сигнификантно по-висок относителен дял на пациенти без терапия и Clopidogrel само, а контролната – при терапия с Brilique + Aspirin;
- Значима разлика по останалите два вида терапия не бе установена.

Постпроцедурни усложнения	Статистика	Група		P
		Контролна	Основна	
Кръвопреливане	Брой	1	3	<b>0,092</b>
	%	1,3	8,6	
ОЛСН	Брой	6	8	<b>0,034</b>
	%	7,8	22,9	
Смърт	Брой	7	9	<b>0,038</b>
	%	9,1	25,7	

**Таблица 23: Сравнителен анализ на двете изследвани групи по постпроцедурните усложнения**

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

Резултатите от таблица 23 показват, че:

- Между двете изследвани групи се наблюдава статистически достоверна разлика по постпроцедурните усложнения;
- И при трите усложнения – кръвопреливане, ОЛСН и смърт, за които има представителни по обем данни, със значимо по-висок относителен дял са пациентите от основната група;
- Разликата при кръвопреливането има гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ) по всяка вероятност заради малкия брой случаи.

Показател	Контролна група (n=77)		Основна група (n=35)		P
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Болничен престой (дни)	5	3	7	4	<b>0,006</b>

**Таблица 24: Сравнителен анализ на изследваните групи по болничен престой**

Проведеният сравнителен анализ показва, че основната група е със значимо по-голям среден болничен престой от контролната (таблица 24).

Показатели	Не			Да			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Шок	30	3,43	2,43	5	1,20	0,84	-
Критично пред/ перипроцедурно състояние	29	3,41	2,47	6	1,67	1,37	-
No-reflow	31	3,19	2,48	4	2,50	1,73	-
Кръвопреливане	32	3,06	2,40	3	3,67	2,89	-
ОЛСН	27	2,93	2,27	8	3,75	2,87	0,499
Смърт	26	3,15	2,44	9	3,00	2,40	0,897

**Таблица 25: Сравнителен анализ на време от операцията до инфаркта според състоянието на пациента, процедурните параметри, усложненията и изхода, само за основната група**

\* - показателите шок, критично пред/перипроцедурно състояние no-reflow и кръвопреливане не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

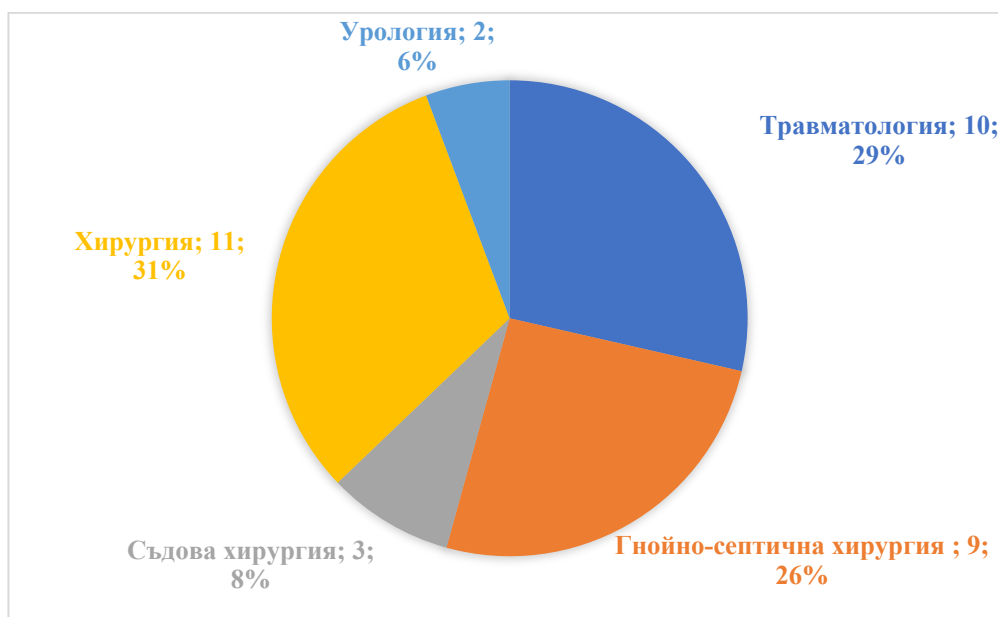
От таблица 25 става ясно, че в основната група не се установява сигнификантно различие между пациентите с и без шок, критично пред/перипроцедурно състояние, усложненията no-reflow, кръвопреливане, ОЛСН и смърт по времето от операцията до инфаркта.

Показатели	Време от операцията до инфаркта
Процедурно време	-0,141
Скопично време	-0,037
Контраст	-0,015

**Таблица 26: Корелационен анализ между времето от операцията до инфаркта и процедурните параметри процедурно време, скопично време, контраст, само за основната група**

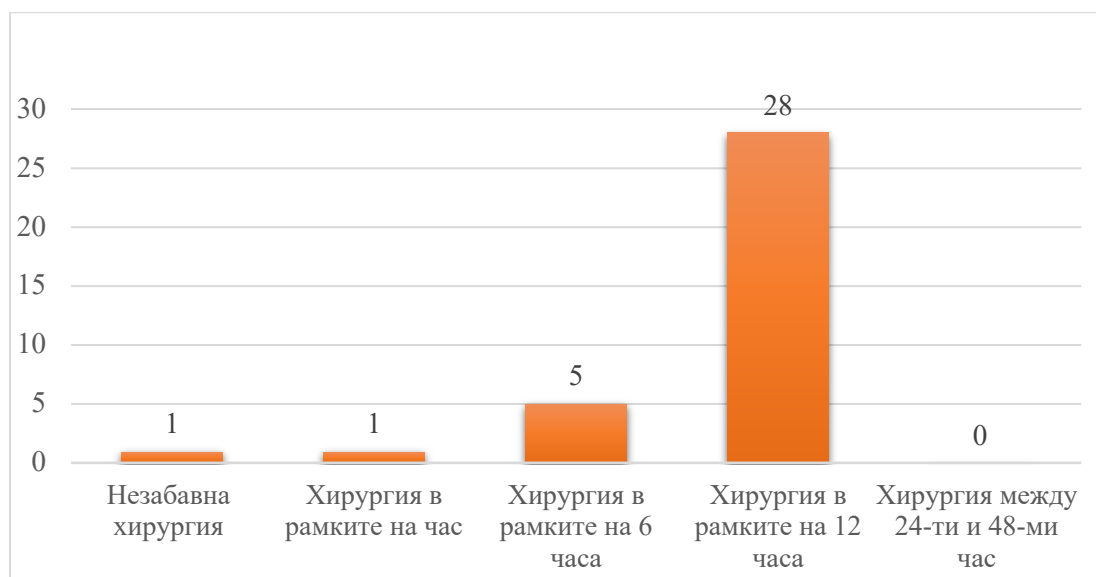
Проведеният корелационен анализ не установи наличие на зависимост между времето от операцията до инфаркта и процедурните параметри процедурно време, скопично време и контраст (таблица 26).

### 3. Анализ на показателите, свързани с хирургичната интервенция на болните с периперативен STEMI



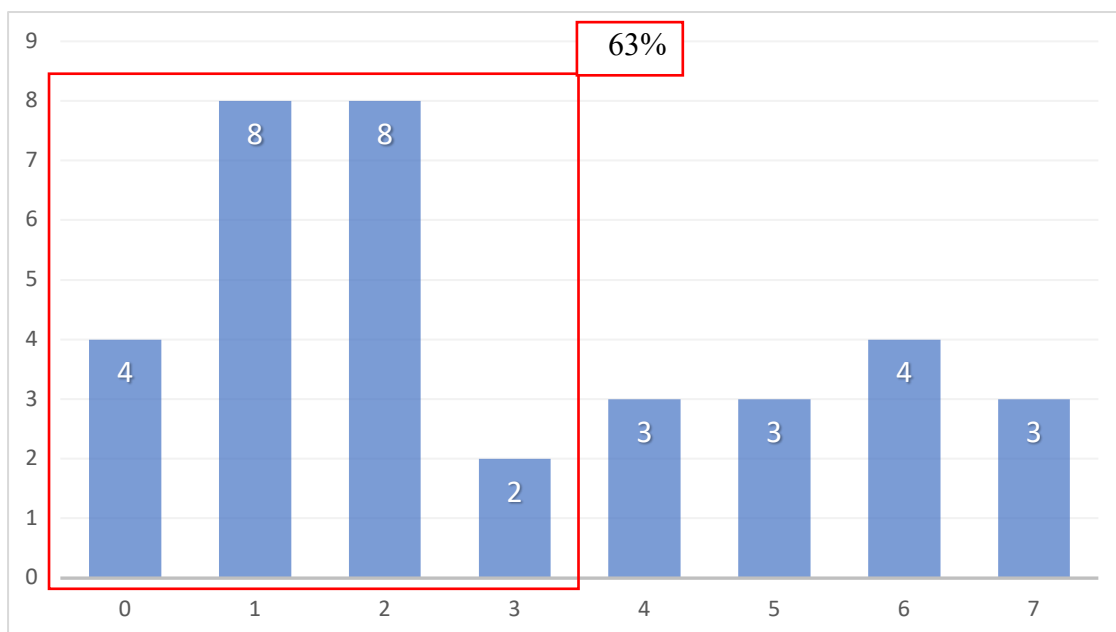
Фигура 18. Разпределение на болните с периперативен STEMI според вида на операциите

Разпределението е пропорционално на хирургичната активност на клиниките. Пациентите от клиниките по съдова и гнойно-септична хирургия са 34%, което се обуславя от сигнификантно по-големия процент ПСБ в основната група.



Фигура 19. Разпределение на пациентите с периперативен STEMI според спешността на хирургичната интервенция

На фигура 19 отчетливо се вижда малкият брой „свръхспешни“ операции и големият дял на пациентите, чиято операция може да бъде отложена до 12 часа – 80% според скалата на Kluger.



**Фигура 20. Разпределение на пациентите с периоперативен STEMI според постоперативния ден на изява**

От фигура 20 се вижда тенденцията за изява на инфаркта през първите 3 дни или при 63% от пациентите, с пик на 48 час и 72 час.

**4. Анализ на зависимостите между Revised Cardiac Risk Index и усложненията в основната група пациенти с ПМИ**

Revised Cardiac Risk Index	Статистика	ОЛСН		Общо
		Не	Да	
Нисък	Брой	17	2	19
	%	63,0 <sup>a</sup>	25,0 <sup>a</sup>	54,3
Интермедиерен	Брой	6	4	10
	%	22,2 <sup>a</sup>	50,0 <sup>a</sup>	28,6
Висок	Брой	4	2	6
	%	14,8 <sup>a</sup>	25,0 <sup>a</sup>	17,1
<b>Общо</b>	Брой	27	8	35
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 27. Анализ на зависимостта между Revised Cardiac Risk Index и усложнението ОЛСН в основната група**

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

На таблица 27 се вижда, че няма сигнификантна зависимост между Revised Cardiac Risk Index и усложнението ОЛСН в основната група пациенти с периперативен STEMI.

Revised Cardiac Risk Index	Статистика	Смърт		Общо
		Не	Да	
Нисък	Брой	17	2	19
	%	65,4 <sup>a</sup>	22,2 <sup>b</sup>	54,3
Интермедиерен	Брой	5	5	10
	%	19,2 <sup>a</sup>	55,6 <sup>b</sup>	28,6
Висок	Брой	4	2	6
	%	15,4 <sup>a</sup>	22,2 <sup>a</sup>	17,1
<b>Общо</b>	Брой	26	9	35
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 28. Анализ на зависимостта между Revised Cardiac Risk Index и усложнението смърт в основната група**

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



Резултатите от таблица 28 показват, че:

- Има статистически значима зависимост между Revised Cardiac Risk Index и усложнението смърт в основната група;
- При нисък Revised Cardiac Risk Index сигнификантно по-висок относителен дял имат останалите живи пациенти, докато при интермедиерен – тези с екзитус;
- При високите стойности на Revised Cardiac Risk Index статистически достоверна разлика в относителните дялове на живите и починали пациенти не се установява.

#### 5. Сравнителен анализ на показателите и зависимостите, свързани с анемията при двете изследваните групи

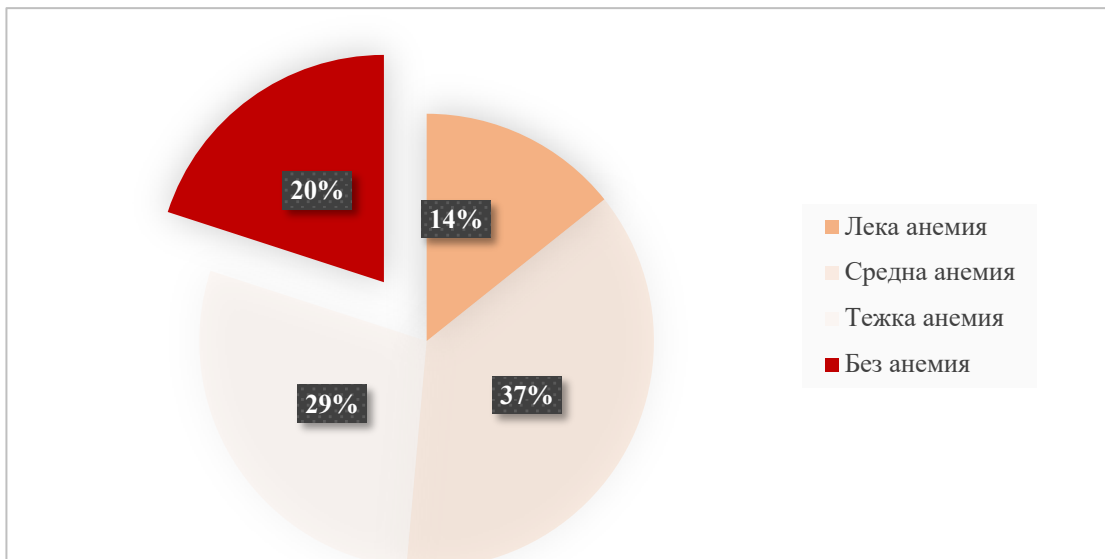
Анемия	Статистика	Група		Общо
		Контролна	Основна	
Не	Брой	64	7	71
	%	83,1 <sup>a</sup>	20,0 <sup>b</sup>	63,4
Да	Брой	13	28	41
	%	16,9 <sup>a</sup>	80,0 <sup>b</sup>	36,6
Общо	Брой	77	35	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 29. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по честота на анемията (p<0,001)**

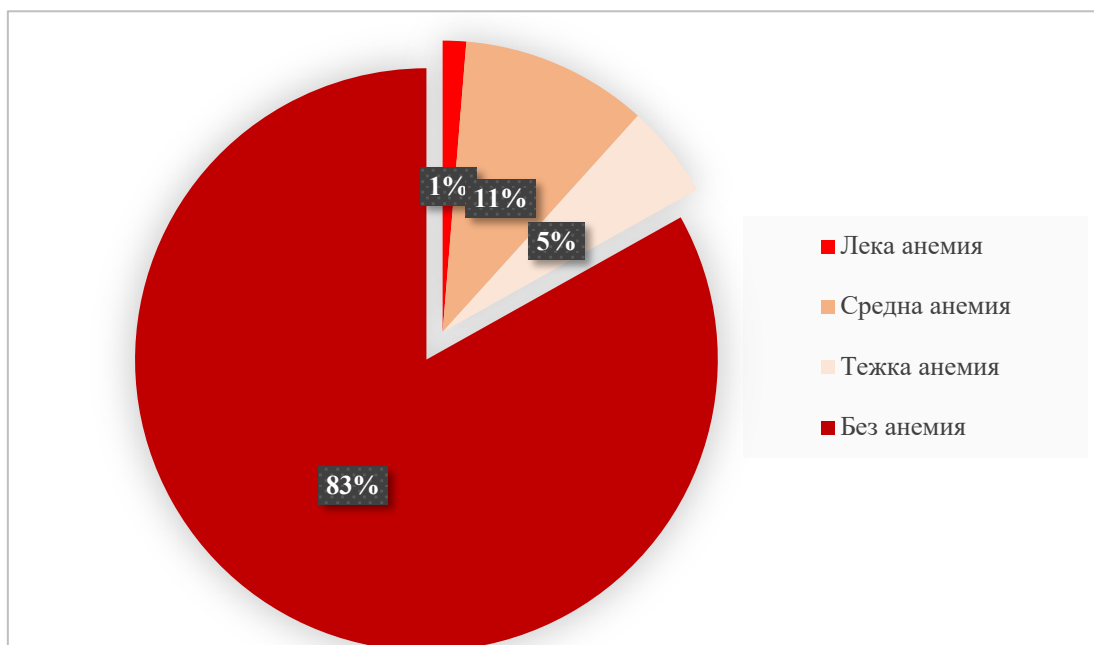
\* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Пациентите са класифицирани като болни с анемия и без анемия, според референтните стойности на Hb за двата пола. След това бе извършен сравнителен анализ между двете изследвани групи по показателя анемия (таблица 29), който показва, че:

- Основната и контролна групи се различават сигнификантно по показателя анемия;
- В основната група е по-висок процентът на пациентите с анемия, а в контролната група – на тези без анемия.



**Фигура 21. Степени на анемията при пациентите от основната група с ПМИ**



**Фигура 22. Степени на анемията при пациентите от контролната група**

Анемия	Статистика	Смърт		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	66	5	71
	%	68,8 <sup>a</sup>	31,3 <sup>b</sup>	63,4
Да	Брой	30	11	41
	%	31,3 <sup>a</sup>	68,8 <sup>b</sup>	36,6
Общо	Брой	96	16	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 30. Анализ на зависимостта между анемията и смъртността (p=0,010)**

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

Допълнителните анализи показват следното:

- Относителният дял на смъртните случаи е значимо по-висок при пациентите с анемия (таблица 30);

Анемия	Статистика	Стентирание		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	8	63	71
	%	42,1 <sup>a</sup>	67,7 <sup>b</sup>	63,4
Да	Брой	11	30	41
	%	57,9 <sup>a</sup>	32,3 <sup>b</sup>	36,6
Общо	Брой	19	93	112
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 31. Анализ на зависимостта между анемията и стентирането (p=0,041)**

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

Процентът на пациенти със стентирание е по-нисък при болните с анемия (таблица 31).

Кръвопреливане	Статистика	Анемия		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	70	37	107
	%	98,6	92,5	96,4
Да	Брой	1	3	4
	%	1,4	7,5	3,6
Общо	Брой	71	40	111
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 32. Анализ на зависимостта между анемията и кръвопреливането (p=0,132)

Не се установява статистически достоверна зависимост между кръвопреливането и анемията, но отрицателният резултат може да се дължи и на малкия брой случаи с кръвопреливане – едва 4 (таблица 32).

Терапия при дехоспилазизацията	Статистика	Анемия		P
		Не	Да	
Клопидогрел	Брой	35	28	<b>0,007</b>
	%	50,0	77,8	
Тикагрелор	Брой	31	2	<b>&lt;0,001</b>
	%	44,3	5,6	
АСА	Брой	64	28	0,069
	%	91,4	77,8	
Статин	Брой	64	28	0,069
	%	91,4	77,8	
Бета блокер	Брой	54	29	0,806
	%	77,1	80,6	
Нитрат	Брой	14	6	0,796
	%	20,0	16,7	
АСЕ АРБ	Брой	57	22	<b>0,034</b>
	%	81,4	61,1	
Диуретик	Брой	35	17	

	%	50,0	47,2	0,839
Антикоагулант	Брой	7	6	
	%	10,0	16,7	0,358
Антидиабетна	Брой	15	11	
	%	21,7	30,6	0,348

**Таблица 33. Анализ на зависимостта между анемията и терапия при дехоспитализацията**

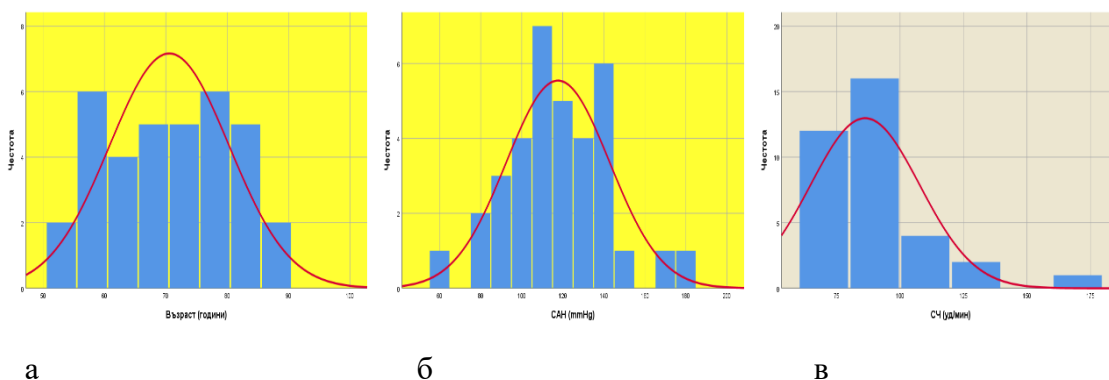
Медикаментите Тикагрелор и АСЕ АРБ са прилагани сигнификантно по-често при пациентите без анемия, а Клопидогрел – при тези с анемия (таблица 33).

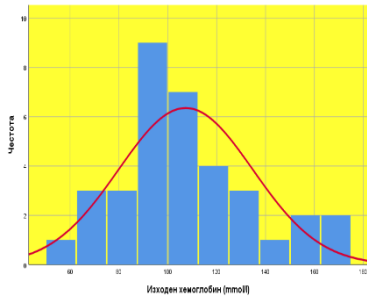
### **6. Количествена оценка на факторите, влияещи върху риска за летален изход в основната група**

За целта беше приложен множествен бинарен логистичен регресионен анализ. Поради голямото количество признаци се наложи разделянето им на количествени и описателни.

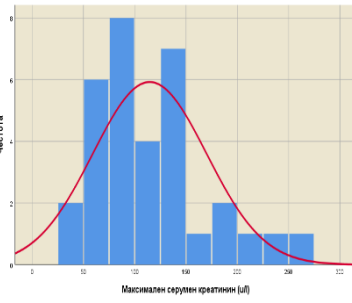
#### **Количествени признаци**

Изискването за използване на количествени признаци в бинарния логистичен регресионен анализ е те да имат нормално разпределение. На фигура 23 са показани хистограмите и резултатите от проверка на изследваните признаци за нормалност на разпределението. Както се вижда от тях, с Гаусово разпределение са: възраст, САН, изходен хемоглобин, процедурно време, контраст, болничен престой и ЕхоКГ ФИ.

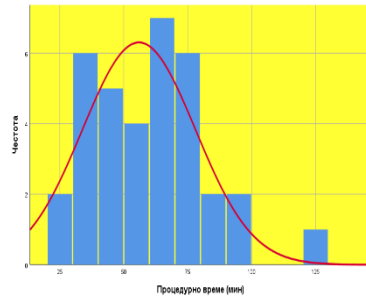




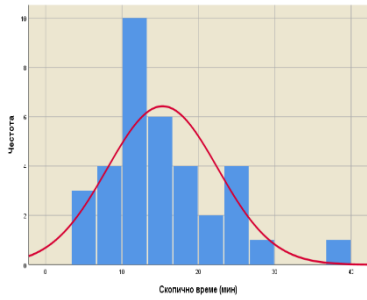
Г



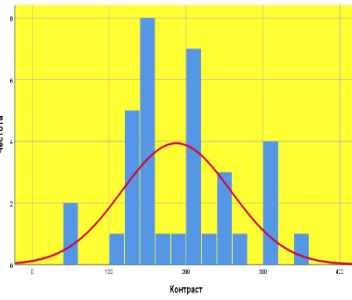
Д



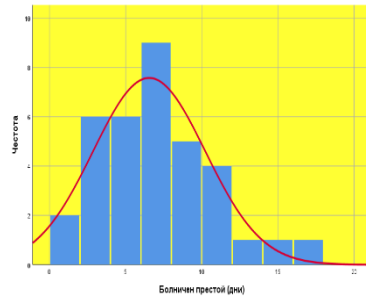
е



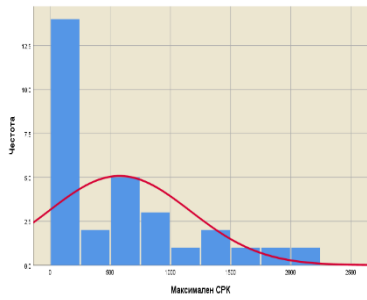
Ж



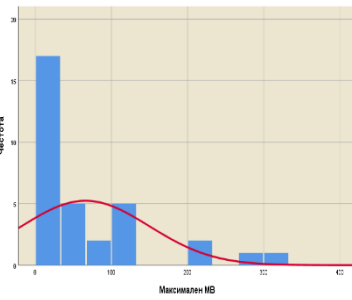
з



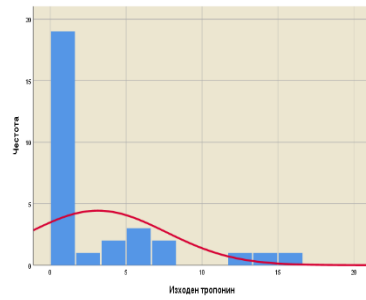
и



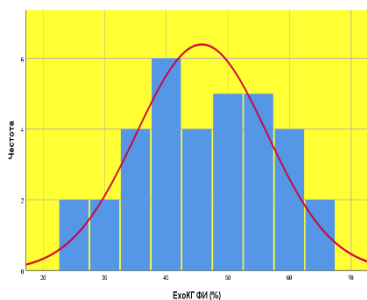
й



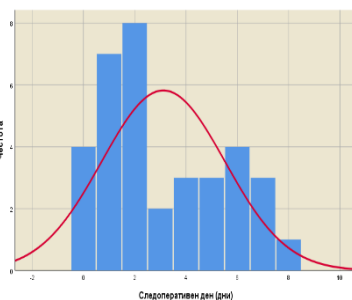
к



л



м



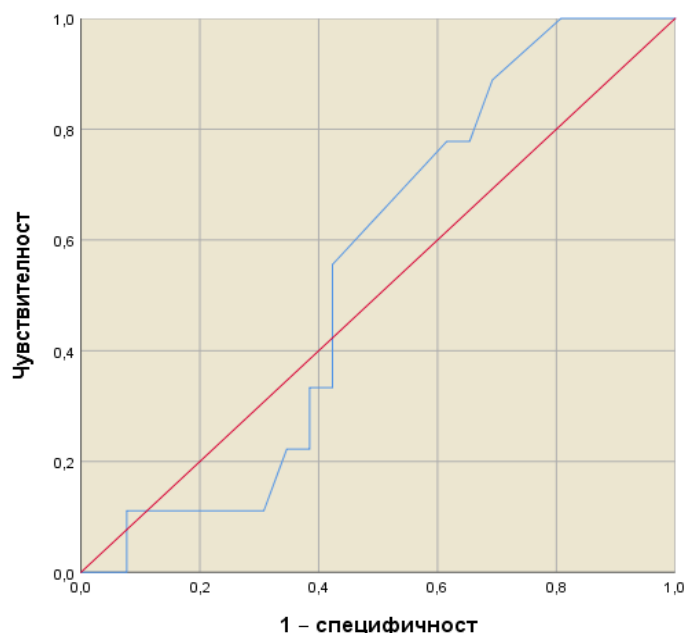
н

**Фигура 23а:** Честотно разпределение на пациентите от цялата извадка по: а/ възраст,  $p=0,294$ ; б/ САН,  $p=0,694$ ; в/ СЧ,  $<0,001$ ; г/ изходен хемоглобин,  $p=0,251$ ; д/ максимален серумен креатинин,  $p=0,010$ ; е/ процедурно време,  $p=0,174$ ;

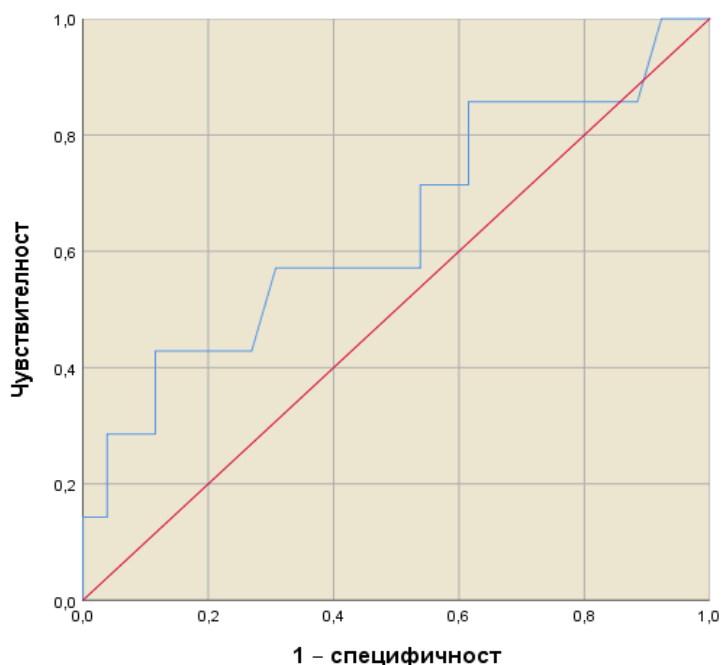
**Фигура 23б:** Честотно разпределение на пациентите от цялата извадка по: ж/ скопично време,  $p=0,033$ ; з/ контраст,  $p=0,131$ ; и/ болничен престой,  $p=0,112$ ; й/ максимален СРК,  $p<0,001$ ; к/ максимален МВ,  $p<0,001$ ; л/ изходен тропонин,  $p<0,001$ ; м/ ЕхоКГ ФИ (%),  $p=0,588$ ; н/ следоперативен ден,  $p=0,011$

## ROC curve анализ

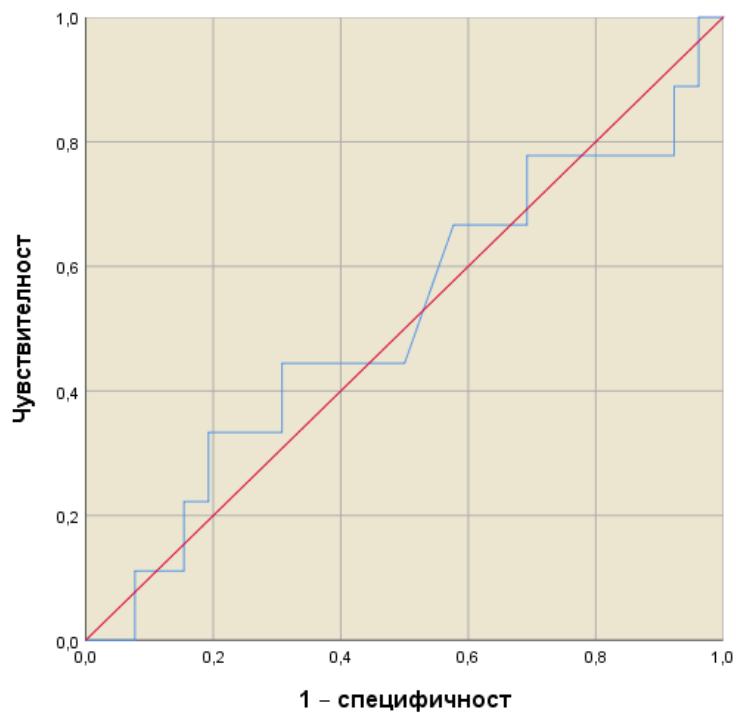
За останалите показатели бе приложен ROC curve анализ, за да се определят при възможност, прагови стойности, отграничаващи починалите от останалите живи пациенти. От фигури 24-30 става ясно, че няма сигнификантни прагови стойности за тези признаци.



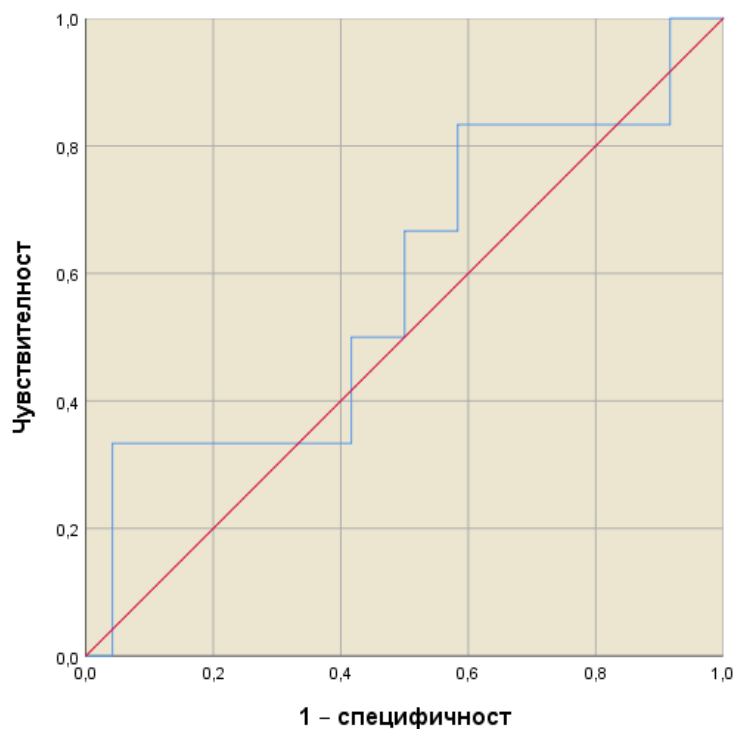
**Фигура 24. ROC крива на СЧ за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от основната група (площ под кривата 0,545,  $p=0,692$ )**



**Фигура 25. ROC крива на максималния креатинин за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от основната група(площ под кривата 0,643,  $p=0,252$ )**

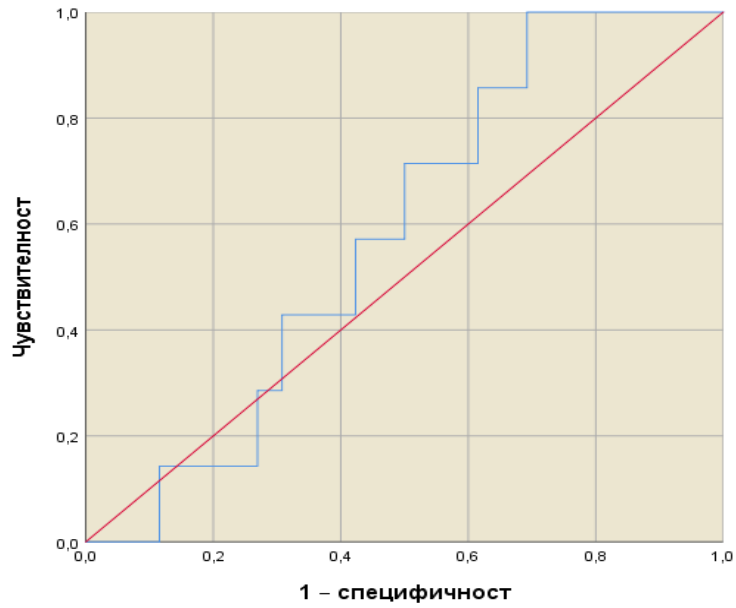


**Фигура 26. ROC крива на скопичното време за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от основната група (площ под кривата 0,513,  $p=0,910$ )**

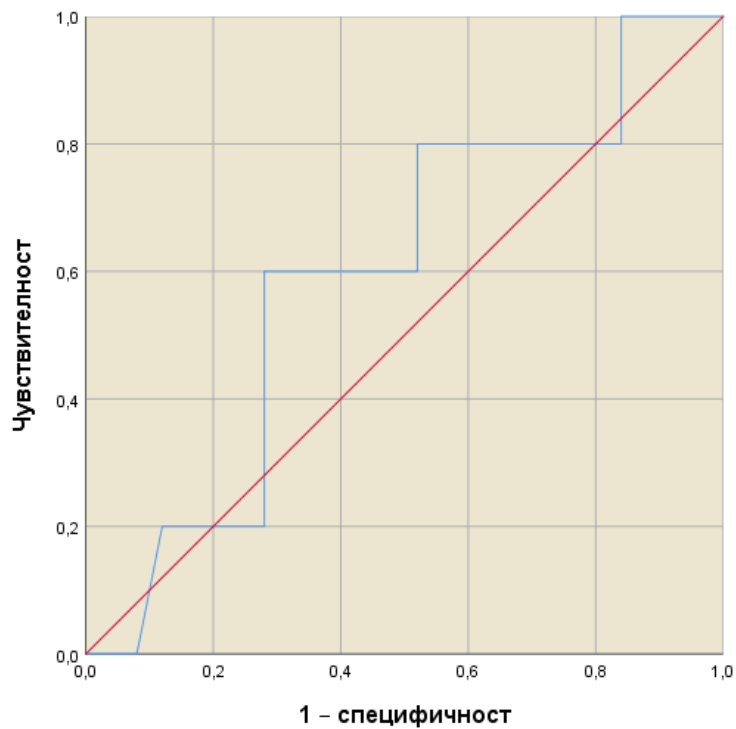


**Фигура 27. ROC крива на максималния СРК за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от основната група (площ под кривата 0,583,  $p=0,534$ )**

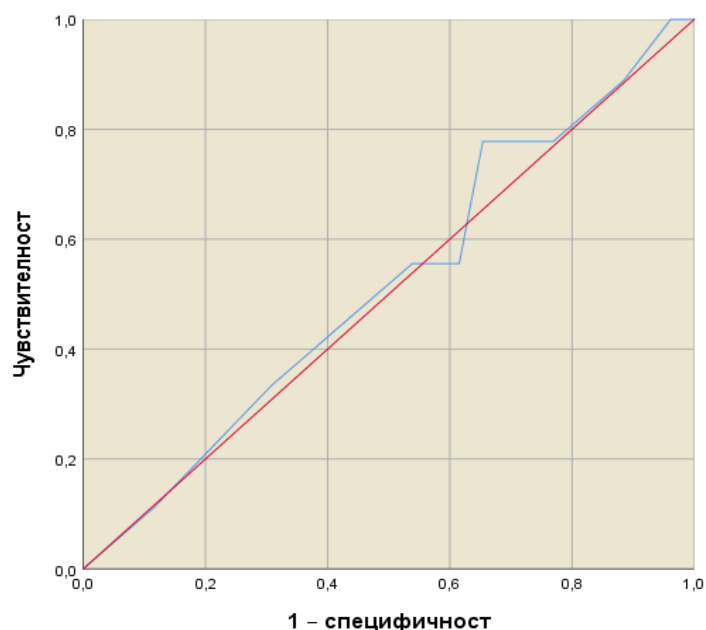




**Фигура 28. ROC крива на максималния MB за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от основната група (площ под кривата 0,582,  $p=0,509$ )**



**Фигура 29. ROC крива на изходния тропонин за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от основната група (площ под кривата 0,596,  $p=0,504$ )**



Фигура 30. ROC крива на следоперативния ден за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от основната група (площ под кривата 0,517,  $p=0,880$ )

Резултати от прилагането на бинарната логистична регресия в основната група пациенти:

Показател	Сравнение	Индивидуално			
		OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
Възраст (години)	Увеличение с 1 година	1,000	0,924	1,082	0,995
САН (mmHg)	Увеличение с 1 mmHg	0,837	0,729	0,960	0,011
Изходен хемоглобин (mmol/l)	Увеличение с 1 mmol/l	0,992	0,963	1,021	0,572
Процедурно време (мин)	Увеличение с 1 мин	0,967	0,927	1,010	0,128
Контраст	Увеличение с 1	0,992	0,980	1,004	0,185
Болничен престой (дни)	Увеличение с 1 ден	0,386	0,197	0,756	0,006
ЕхоКГ ФИ (%)	Увеличение с 1%	0,682	0,488	0,952	0,025

Таблица 34. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните количествени предиктори за летален изход

**В индивидуален план:**

На таблица 34 се вижда, че при количествените признаци:

- Сигнификантно свързани с риска за летален изход са три от тях – САН, болничен престой и ЕхоКГ ФИ;

- Увеличението на САН при превеждането с 1 mmHg намалява риска за смърт с около 16%;

- Увеличението на болничния престой с 1 ден намалява риска за летален изход с около 61%;

- Увеличението на ЕхоКГ ФИ с 1% намалява риска за смърт с около 32%.

Показател	Сравнение	Индивидуално			P
		OR	95% CI		
			Долна граница	Горна граница	
Пол	Мъж/жена	3,500	0,609	20,130	0,160
Време до ОМИ	< 12 ч./ ≥ 12 ч.	0,917	0,199	4,224	0,911
Стенокардна болка	Да/не	0,364	0,063	2,089	0,257
Шок	Да/не	1,05 <sup>10</sup>	0,000	.	0,999
Преживян МИ	Да/не	0,688	0,066	7,108	0,753
Предходна РТСА	Да/не	1,200	0,189	7,628	0,847
АХ	Да/не	0,140	0,011	1,780	0,130
ЗД	Да/не	1,705	0,370	7,854	0,494
Дислипидемия	Да/не	0,529	0,106	2,633	0,437
ПСБ	Да/не	1,667	0,317	8,759	0,546
Локализация на инфаркта	Предна/друга	1,714	0,351	8,372	0,505
Локализация на инфаркта	Долна/друга	1,667	0,317	8,759	0,546
Критично предпроцедурно състояние	Да/не	1,410	0,000	.	0,999
<b>Радиален достъп</b>	<b>Да/не</b>	<b>0,020</b>	<b>0,002</b>	<b>0,228</b>	<b>0,002</b>

Брой засегнати съдове	2/1	2,700	0,236	30,846	0,424
	3/1	6,429	0,605	68,312	0,123
Стентирание	Да/не	0,127	0,023	0,693	0,017
Финален TIMI flow	Възстановен/ невъзстановен	0,032	0,003	0,350	0,005
Постпроцедурна терапия – НТГ (Нитроглицерин)	Да/не	0,076	0,008	0,714	0,024
No-reflow	Да/не	12,500	1,098	142,306	0,042
ОЛСН	Да/не	24,000	3,247	177,405	0,002
RevisedCardiacRiskIndex	2+3/1	6,611	1,129	38,697	0,036

**Таблица 35. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните категорийни предиктори за летален изход**

Резултатите от таблица 35 показват, че при категорийните признаци:

- Сигнификантно свързани с риска за летален изход са 7 от тях – радиален достъп, стентирание, финален TIMI flow, постпроцедурна терапия – НТГ (Нитроглицерин), усложненията No-reflow и ОЛСН, както и Revised Cardiac Risk Index;
- Първите четири показателя имат протективен характер, а останалите 3 – рисков;
- Радиалният достъп е свързан с около 98% по-нисък риск за летален изход;
- Рискът за смърт при стентиранияте пациенти е с около 87% по-нисък от този при нестентиранияте;
- При имащите възстановен Финален TIMI flow рискът за смърт е с около 97% по-нисък отколкото на тези без възстановен;
- Постпроцедурната терапия с Нитроглицерин е свързана с около 92% по-нисък летален риск;
- Наличието на усложненията No-reflow и ОЛСН увеличава риска за смърт съответно около 12,5 и 24 пъти;
- При имащите стойности 2 и 3 на Revised Cardiac Risk Index рискът за летален изход е около 6,6 пъти по-високи от този на имащите 1.

За да се отчете комбинираното влияние на изследваните показатели и да се елиминират „замъгляващите“ фактори, в регресионното уравнение са поставени

съвместно признаците, имащи сигнификантни отношения към рисковете. Във финалния вариант на уравнението останаха само два от изследваните показатели – ОЛСН и ЕхоКГ ФИ. Наложиха се също така да се използва ЕхоКГ ФИ като категориен показател. За целта е приложен ROC curve анализ, който установи наличие на прагова стойност  $\leq 39\%$  с много добри стойности на критериите за валидизация (таблица 36).

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
ЕхоКГ ФИ (%)	$\leq 39$	75	85	60	92	82

**Таблица 36. Прагова величина на ЕхоКГ ФИ (%) и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на починалите от живите**

***В групов план:***

От таблица 37 става ясно, че:

- Рисковото влияние на ОЛСН за летален изход нараства до около 30 пъти, а
- Рисковото влияние на фракция на изтласкване  $\leq 39\%$  спрямо тези с по-висока

се оценява на около 13 пъти.

Показател	Сравнение	Групово			
		OR	95% CI		P
Долна граница	Горна граница				
ОЛСН	Да/не	29,669	2,346	375,146	0,009
ЕхоКГ ФИ (%)	$\leq 39 / > 39$	13,190	1,085	160,325	0,043

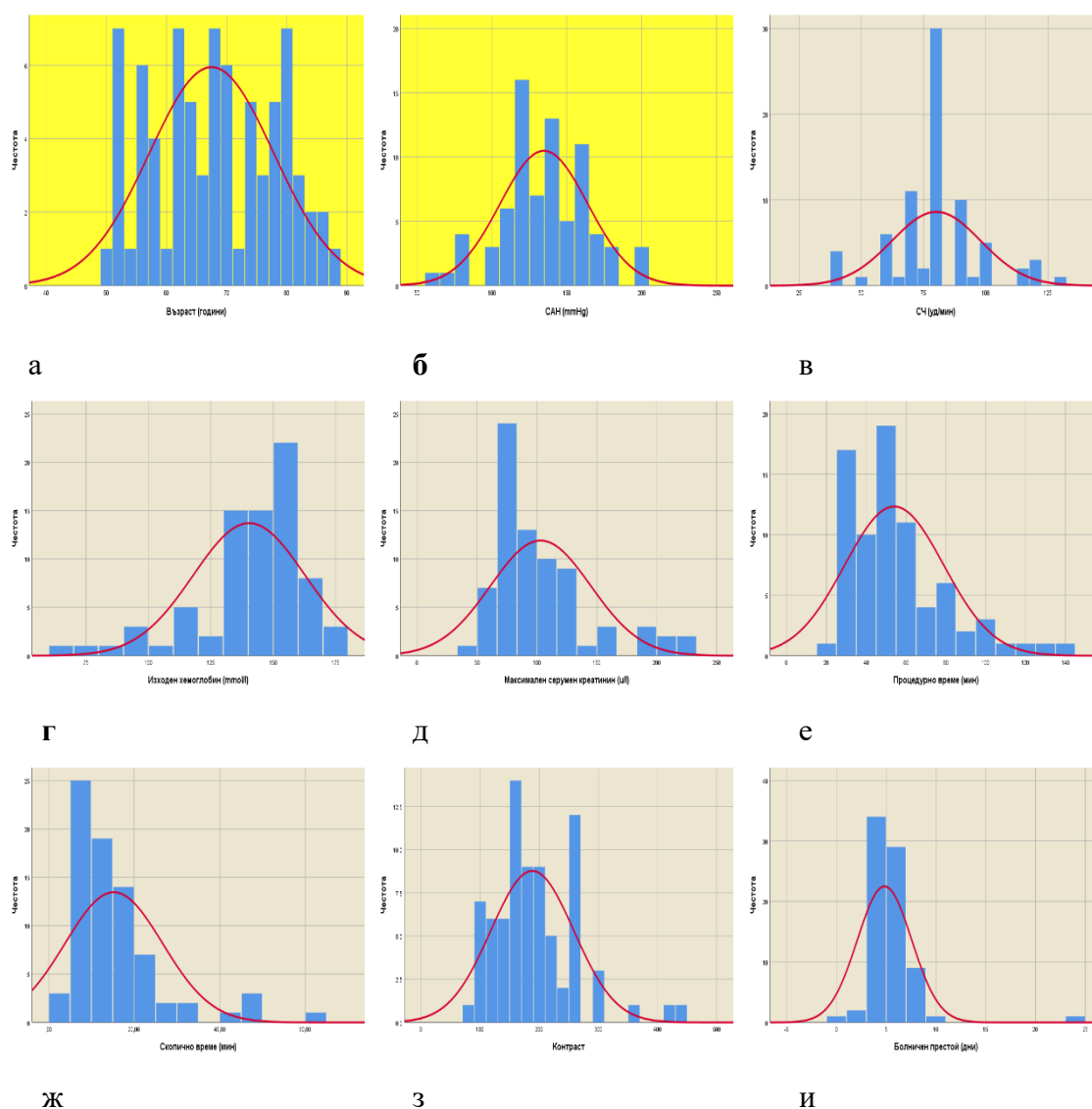
**Таблица 37. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за летален изход в групов план**

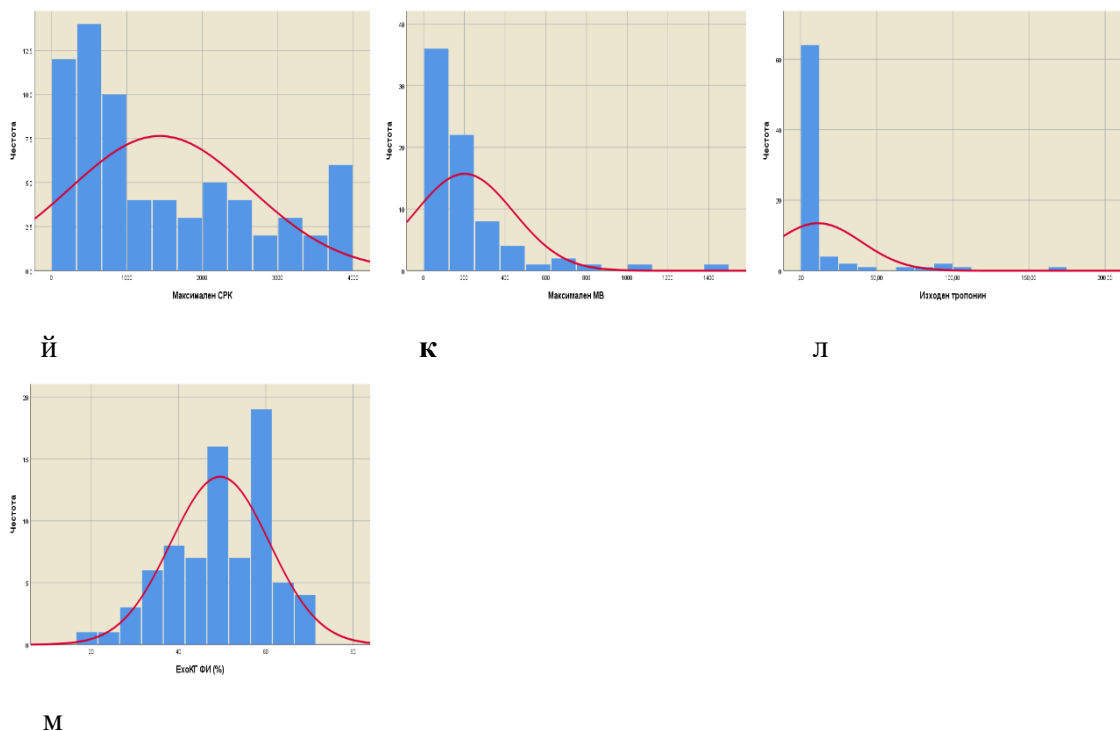
## 7. Количествена оценка и анализ на факторите, влияещи върху риска за летален изход в контролната група

За целта беше приложен множествен бинарен логистичен регресионен анализ. Поради голямото количество признаци се наложи разделянето им на количествени и описателни.

### Количествени признаци

Изискването за използване на количествени признаци в бинарния логистичен регресионен анализ е те да имат нормално разпределение. На фиг. 31 са показани хистограмите и резултатите от проверка на изследваните признаци за нормалност на разпределението. Както се вижда от тях с Гаусово разпределение са само възраст и САН.



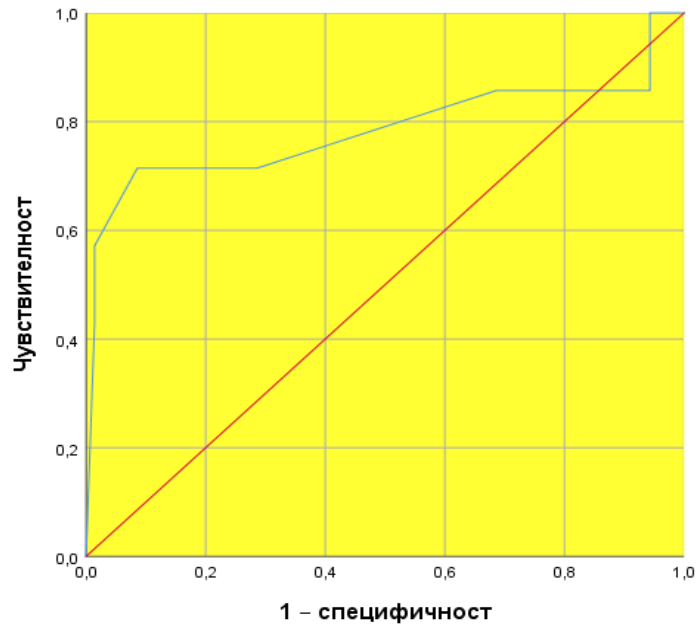


**Фигура 31.** Честотно разпределение на пациентите от цялата извадка по: а/ възраст,  $p=0,200$ ; б/ САН,  $p=0,093$ ; в/ СЧ,  $p<0,001$ ; г/ изходен хемоглобин,  $p<0,001$ ; д/ максимален серумен креатинин,  $p<0,001$ ; е/ процедурно време,  $p<0,001$ ; ж/ скопично време,  $p<0,001$ ; з/ контраст,  $p=0,006$ ; и/ болничен престой,  $p<0,001$ ; й/ максимален СРК,  $p<0,001$ ; к/ максимален МВ,  $p<0,001$ ; л/ изходен тропонин,  $p<0,001$ ; м/ ЕхоКГ ФИ (%),  $p=0,021$

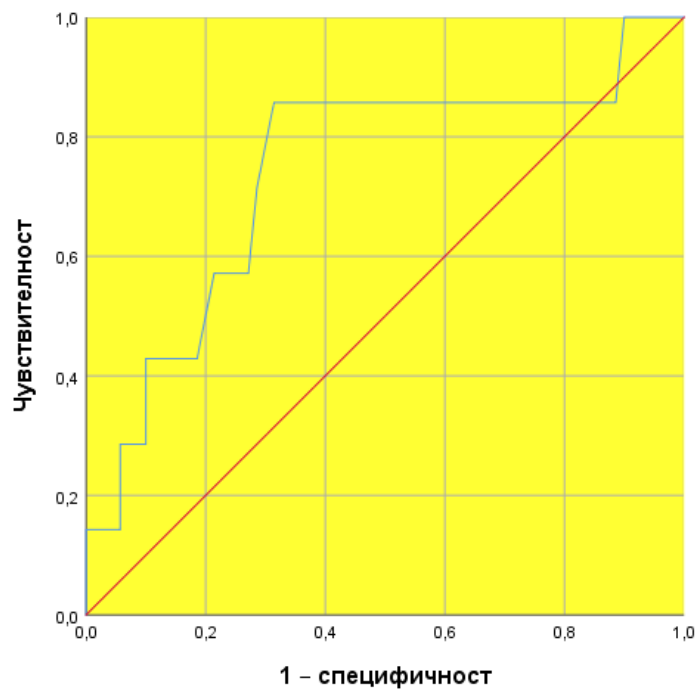
### Приложение на ROC curve анализ

За останалите показатели бе приложен ROC curve анализ, за да се определят при възможност прагови стойности, отграничаващи починалите от останалите живи пациенти. От фигури 32-42 става ясно, че има сигнификантни прагови стойности за част от тези признаци, а именно (таблица 38):

- Сърдечна честота  $< 80$  уд/мин;
- Изходен Hb  $< 139$  mmol/l;
- Максимален креатинин – наднормен според референтните стойности за мъже и жени;
- Изходен тропонин  $\geq 0,95$ ;
- ЕхоКГ ФИ  $\leq 39\%$ .

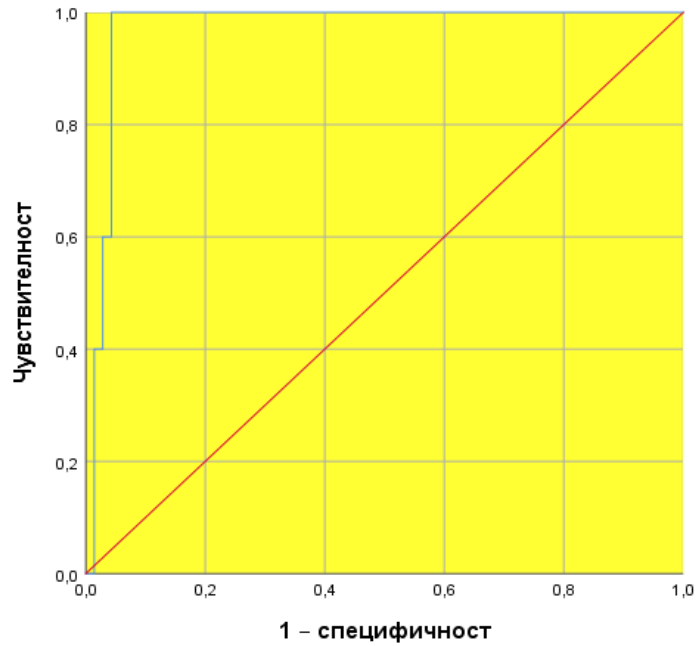


**Фигура 32. ROC крива на СЧ за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната група (площ под кривата 0,784,  $p=0,014$ )**

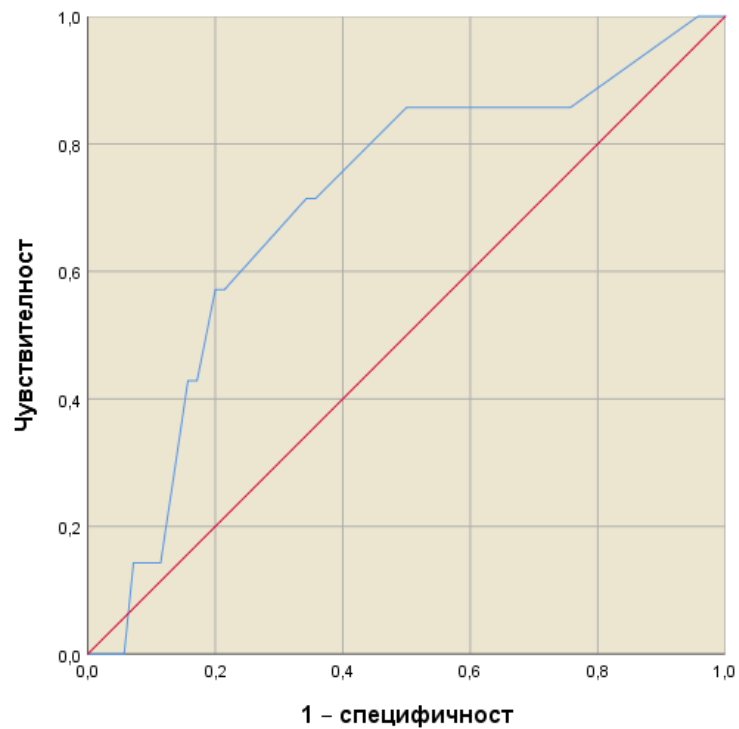


**Фигура 33. ROC крива на изходния хемоглобин за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната група (площ под кривата 0,739,  $p=0,038$ )**

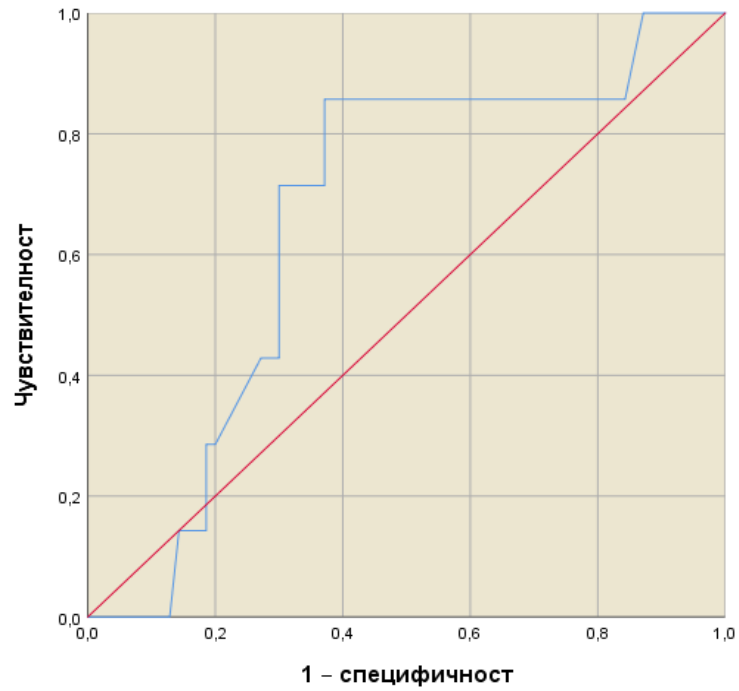




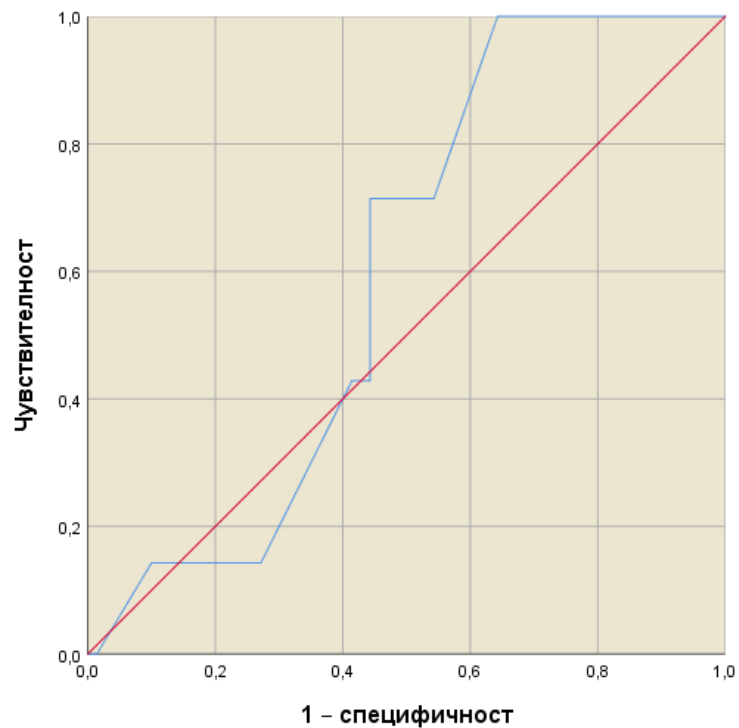
**Фигура 34. ROC крива на максималния креатинин за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната (площ под кривата 0,971,  $p < 0,001$ )**



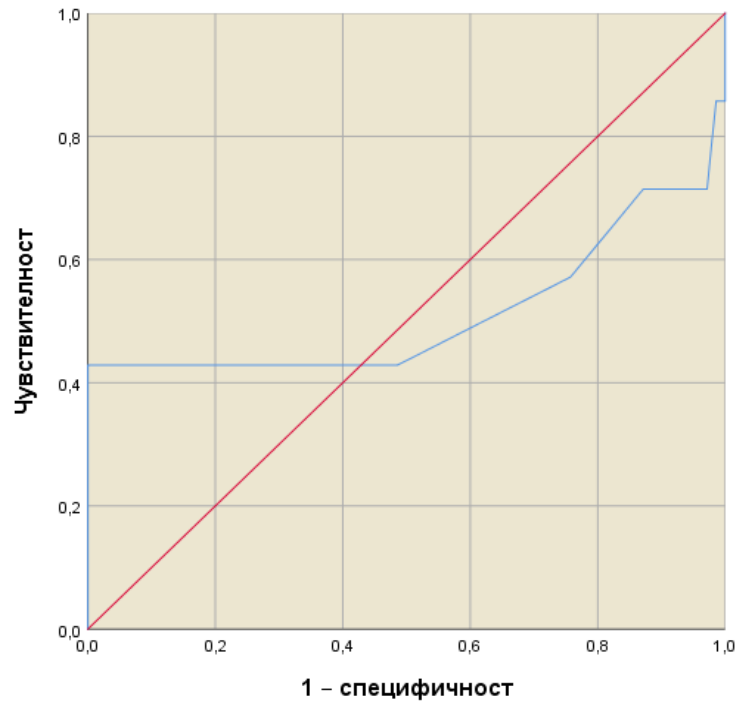
**Фигура 35. ROC крива на процедурното време за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната група (площ под кривата 0,702,  $p = 0,079$ )**



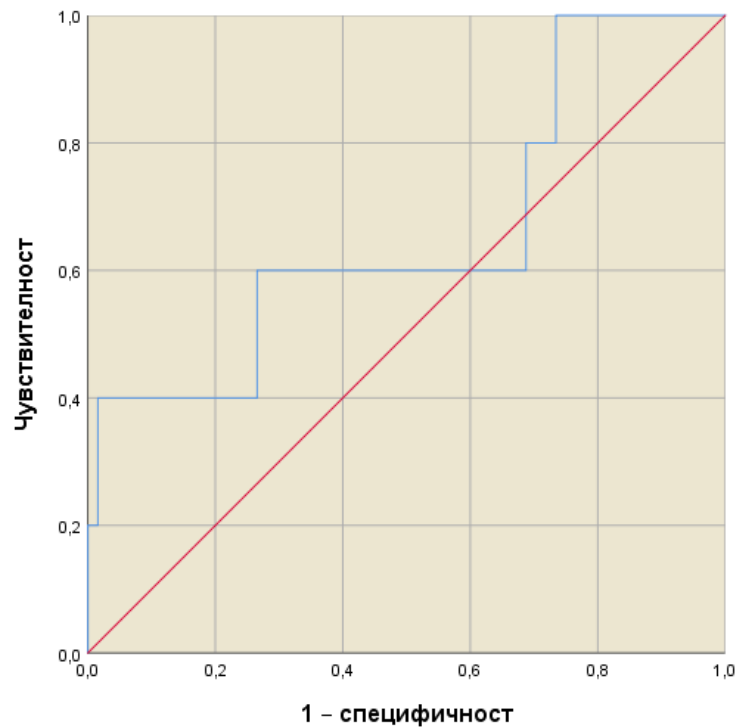
**Фигура 36. ROC крива на скопичното време за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната група (площ под кривата 0,659,  $p=0,167$ )**



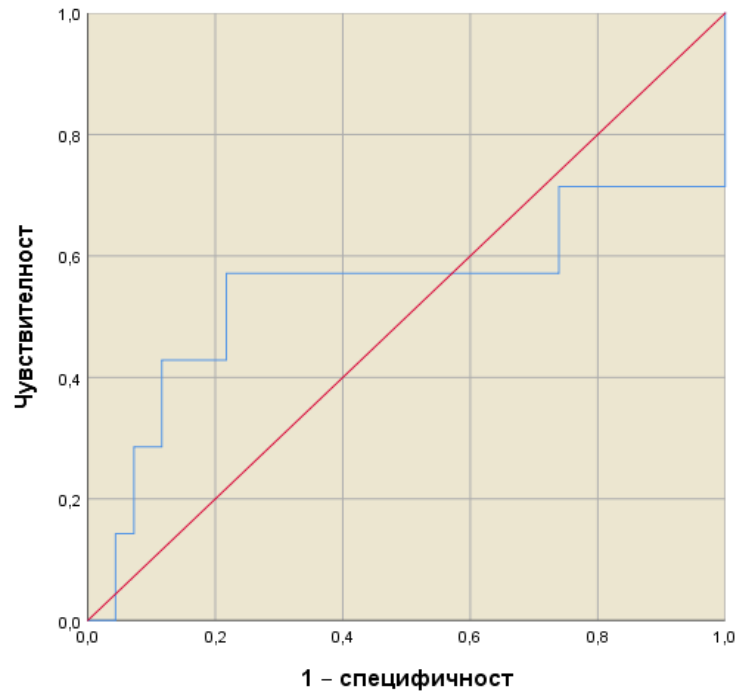
**Фигура 37. ROC крива на контраста за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната група (площ под кривата 0,598,  $p=0,395$ )**



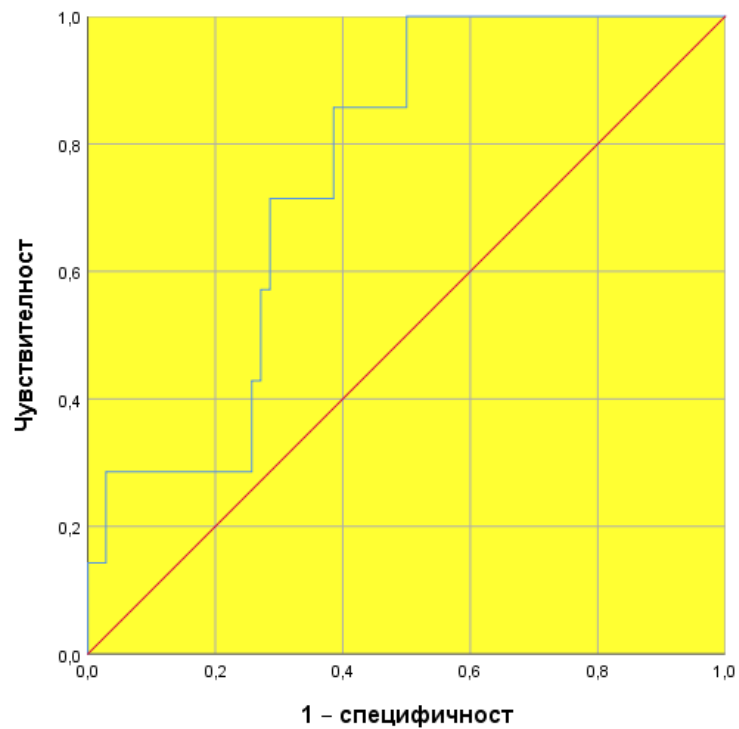
**Фигура 38. ROC крива на болничния престой за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната група (площ под кривата 0,512,  $p=0,915$ )**



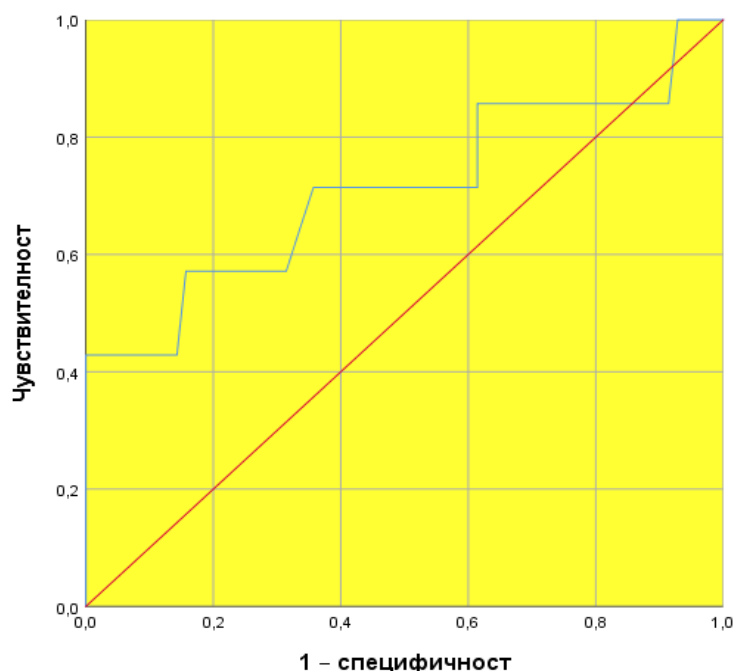
**Фигура 39: ROC крива на максималния СРК за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната (площ под кривата 0,659,  $p=0,238$ )**



**Фигура 40. ROC крива на максималния MB за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната група (площ под кривата 0,545,  $p=0,699$ )**



**Фигура 41: ROC крива на изходния тропонин за определяне праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната група (площ под кривата 0,753,  $p=0,028$ )**



**Фигура 42. ROC крива на ехоКг ФИ за определяне на праговата му стойност при отграничаването на починали и живи от контролната група (площ под кривата 0,711,  $p=0,067$ )**

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
СЧ (уд/мин)	< 80	71	71	20	96	71
Изходен Нв (mmol/l)	< 139	86	69	21	98	70
Максимален креатинин	Наднормен	100	96	63	100	96
Изходен тропонин	$\geq 0,95$	86	61	18	98	64
ЕхоКГ ФИ (%)	$\leq 39$	57	83	25	95	81

**Таблица 38. Прагови величини на СЧ, изходен Нв, максимален креатинин, изходен тропонин, ЕхоКГ ФИ (%) и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на починалите от живите**

**Резултати от прилагането на бинарната логистична регресия в контролната група:**

**В индивидуален план:** На таблица 39 се вижда, че при количествените признаци:

- Сигнификантно свързани с риска за летален изход са 6 от тях – възраст, САН, СЧ, изходен хемоглобин, изходен тропонин и ЕхоКГ ФИ;
- Увеличението на възрастта с 1 година увеличава риска за смърт с около 16%;
- Увеличението на САН при превеждането с 1 mmHg намалява риска за смърт с около 9%;
- Пациентите със СЧ под 80 уд/мин имат около 6 пъти по-голям риск за летален изход от тези с по-висока СЧ;
- Пациентите с изходен хемоглобин под 138 mol/l са с около 13 пъти по-голям риск от тези с по-висок Hb;
- Тъй като в групата на контролите няма нито един смъртен случай на пациент с нормален максимален серумен креатинин, не може да се определи отношението на рисковете;
- Наличието на изходен тропонин  $\geq 0,95$  е свързано с около 9,6 пъти по-висок риск за летален изход;
- При ЕхоКГ ФИ  $\leq 39\%$  риска за смърт е около 6,4 пъти по-висок от тези с по-голям процент.

Показател	Сравнение	Индивидуално			
		OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
Възраст (години)	Увеличение с 1	1,165	1,035	1,313	0,012
САН (mmHg)	Увеличение с 1	0,914	0,867	0,963	0,001
СЧ (уд/мин)	< 80/ 80+	6,250	1,119	34,898	0,037
Изходен хемоглобин (mmol/l)	< 138 /138+	13,091	1,485	115,380	0,021
Максимален серумен креатинин	Наднормен / нормален	6,65*10 <sup>8</sup>	0	.	-
Изходен тропонин	≥ 0,95	9,556	1,090	83,775	0,042
ЕхоКГ ФИ (%)	≤ 39	6,444	1,274	32,593	0,024

Таблица 39. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните количествени предиктори за летален изход

Показател	Сравнение	Индивидуално			
		OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
Пол	Мъж/жена	1,000	0,179	5,584	1,000
Време до РРСІ	< 12 ч./ ≥ 12 ч.	0,865	0,154	4,858	0,870
Стенокардна болка	Да/не	0,000	0,000	.	1,000
Шок	Да/не	45,333	5,814	353,484	<0,001
Преживян МИ	Да/не	4,267	0,677	26,892	0,122
Предходна РТСА	Да/не	1,500	0,157	14,323	0,725
АХ	Да/не	1,77*10 <sup>8</sup>	0,000	.	0,999
ЗД	Да/не	0,364	0,041	3,205	0,362
Дислипидемия	Да/не	0,865	0,154	4,858	0,870
ПСБ	Да/не	0,000	0,000	.	1,000
Локализация на инфаркта	Предна/друга	1,437	0,297	6,953	0,652

Локализация на инфаркта	Долна/друга	0,741	0,153	3,577	0,709
Критично предпроцедурно състояние	Да/не	2,750	0,264	28,699	0,398
Радиален достъп	Да/не	0,074	0,008	0,638	0,018
Брой засегнати съдове	2/1	0,773	0,119	5,005	0,787
	3/1	1,208	0,182	8,002	0,844
Стентирание	Да/не	0,119	0,020	0,701	0,019
Финален TIMI flow	Възстановен/ невъзстановен	0,176	0,014	2,241	0,181
Постпроцедурна терапия – НТГ (нитроглицерин)	Да/не	0,667	0,070	6,366	0,725
Noreflow	Да/не	0,000	0,000	.	0,999
ОЛСН	Да/не	172,500	13,251	2245,644	<0,001

**Таблица 40. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните категорийни предиктори за летален изход**

Резултатите от таблица 40 показват, че при категорийните признаци:

- Сигнификантно свързани с риска за летален изход са 4 от тях – шок, радиален достъп, стентирание и ОЛСН. Данни за Revised Cardiac Risk Index в тази група няма;
- Наличието на шок е свързано с около 45 пъти по-висок риск за летален изход спрямо нямащите такъв;
- Радиалният достъп е свързан с около 93% по-нисък риск за летален изход;
- Рискът за смърт при стентиранияте пациенти е с около 88% по-нисък от този при нестентиранияте;
- Наличието на усложнението ОЛСН увеличава риска за смърт около и 170 пъти.



Показател	Сравнение	Групово			
		OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
САН (mmHg)	Увеличение с 1	0,891	0,810	0,98	0,018
ОЛСН	Да/не	2350,494	1,047	5278161,74	0,049

**Таблица 41. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за летален изход в групов план**

***В групов план:***

От таблица 41 става ясно, че:

- Протективното влияние на САН намалява незначително до около 11%;
- Рисковото влияние на ОЛСН за летален изход нараства значително до около 2350 пъти, което се дължи на това, че почти всички пациенти без ОЛСН са останали живи.

За да се отчете комбинираното влияние на изследваните показатели и да се елиминират замъгляващите фактори, поставихме съвместно в регресионното уравнение признаците, имащи сигнификантни отношения на рисковете. Във финалния вариант на уравнението останаха само два от изследваните показатели САН и ОЛСН.

**8. Сравнение на резултатите от бинарния логистичен регресионен анализ на двете изследвани групи**

Ако се сравнят двете изследвани групи по резултатите от бинарния логистичен регресионен анализ (таблицы 37 и 41) може да се направят следните изводи:

- И при двете групи във финалното уравнение остават само по два фактора;
- От тях и в двете уравнения присъства усложнението ОЛСН, което и в двата случая има рисков характер, но значително по-висок в контролната група;
- В основната група ЕхоКГ ФИ при стойности  $\leq 39\%$  е свързана с около 13 пъти по-висок риск за летален изход;
- При контролите се установява протективно влияние на САН при извеждането (с около 11% при увеличаването с 1 mmHg).

## VII. ОБСЪЖДАНЕ

### 1. Честота на периперативните STEMI

За периода на проучването в Клиниката по кардиология са преведени от хирургичните клиници 361 пациенти със сърдечни периперативни усложнения, от които 157 са с ОКС (43,49%), 142-ма пациенти са с проведена СКАГ (90,44%) и 71 пациента са с извършена РСІ (50%). При обсъждане на резултатите се установява, че 35 пациента са с периперативен STEMI, което е 49% от всички пациенти с проведени интервенции. Прави впечатление по-голямата честота на STEMI пациентите с периперативен инфаркт спрямо тези с NSTEMI и НАП, в сравнение с литературните данни.

В проучване на Devereaux и съвт., честотата на ПМИ е 5% след големи хирургични интервенции, от които 10,6 % са STEMI. Според Smilowitz и съвт. в най-мощното проучване честотата на периперативните инфаркти е 0,88%, а от тях периперативните STEMI са 21,2 % [142]. При проучване на Wilcox и съвт. общият процент на периперативните инфаркти е по-нисък – 0,37%, но при пациентите над 45 годишна възраст е 0,48% [156]. В проучване на шведски автори са комбинирани данните от националната хирургична база данни и Swedeheart регистър, като е установена честота 0,41% [322].

Както се вижда, има сериозни вариации в установените честоти на ПМИ и съответния процент STEMI (между 10,6% и 21,2%). На базата на посочените големи популационни проучвания може да се изведе очакваният брой пациенти с периперативни инфаркти и от тях - очакваният брой пациенти със STEMI.

В проучването на Parashar и съвт. (чийто алгоритъм и критерии за включване е използван в настоящото проучване) за периода 2003-2012 г. от 447 147 оперирани пациенти и от РСІ база данни с 46 985 процедури установяват 281 пациенти с ПМИ (0,59 %), от които само 40 със STEMI. (14,23 %) [126].

При извършените голям брой операции с висока и много висока сложност очакваните ПМИ - STEMI варират от 40 до 70 случая, като установеният в настоящото проучване брой от 35 пациентите близо до този диапазон. За 5-годишен период и при трикратно по-малко операции Parashar и съвт. установяват сходен брой РРСІ при ПМИ-STEMI.

Вероятно голяма част от пациентите, получили STEMI в болницата, не са диагностицирани клинично, лекувани са консервативно или са станали причина за периперативна смърт. Това създаде трудности за определяне на разликата между очаквания брой и регистрираните пациенти в базата на болничната информационна система. Възниква необходимост от разработване на нов алгоритъм за оценка на сърдечния риск и проследяване на пациентите в периперативния период.

Остава сериозният въпрос за ниския процент на регистрирани пациенти с ПМИ-NSTEMI в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“.

## **2. Рискови фактори за STEMI**

Рисковите фактори за възникване на ОМИ могат да се определят като *непроменливи*, свързани с възраст, пол, генетични фактори, расови или етнически особености и като *променливи*, свързани с хипертония, диабет, хиперлипидемия, както и с начина на живот (тютюнопушене, алкохолизъм, психосоциални фактори и др.).

В настоящото проучване не се установява сигнификантна разлика между основната и контролната група пациенти със STEMI по отношение на основните рискови фактори: пол, възраст, артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия. Това е важна находка и насочва към търсенето на други особености и причини за възникналите впоследствие усложнения и смъртен изход в основната група.

### **Пол и възраст**

Нашите резултати показват, че и в двете групи доминира мъжки пол – в основната 57,1%, спрямо 42,9% жени и в контролната 71,4%, спрямо 28,6% жени, което е потвърждение на предходните проучвания и регистри [160, 297], включително и в УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов“ [3]. Въпреки че, смъртността при мъжете в двете групи е по-висока, не се установи корелация на пола с настъпилите усложнения.

### **Възраст**

Средната възраст на основната група е 71 г., а в контролната 67 г., което съответства на установената до момента в големи популационни проучвания и регистри за STEMI – в SWEDENAERT е 70 г. [297], при Hosseiny е 62,3 г., но е определена прагова стойност > 75 г. за усложнения и смърт [160]. За периперативните инфаркти Smilovitz, установява по-висока средна възраст 73,7 г. [142], при Parashar 65,2 г., като е възрастта е изведена като самостоятелен рисков фактор за дългосрочна смъртност [126]. От

нашите данни за общата група пациенти, нарастването на възрастта с 1 година, увеличава риска от смърт с 16%.

### **Захарен диабет**

Единствено захарният диабет, който е един от основните рискови фактори и предиктор за нежелани събития, е с по-висока честота при пациентите с периперативен STEMI (41% в сравнение с 26% в контролната група), въпреки че няма сигнификантна разлика в честотата в двете групи. Подобни са данните, установени от Parashar и съавт., като честотата на диабетиците с периперативен STEMI е 37%, т.е. сходна е с установената в настоящото проучване [126].

### **Артериална хипертония**

Честотата на артериалната хипертония в двете групи – основна – 31,1% и контролна - 33,3% и е съпоставима с литературните данни [267]. АХ е свързана с по-висока вътреболнична и 6-месечна смъртност [35] с 54% по-висок риск от СС събития [85]. Съществуват данни за неутрален [267] и дори положителен ефект на АХ върху преживяемостта при МИ [85]. В нашето проучване ефектът е неутрален.

### **Дислипидемия**

В двете групи се наблюдава висок процент – в основната 61,8%, контролната 74%, без сигнификантна разлика. При Hosseiny и съавт. е установен значително понисък процент 30,4% [160]. Дислипидемията е рисков фактор за атеросклероза и за развитие на коронарна болест, но не и по отношение на прогнозата за изхода при пациентите с МИ [112]. Това се потвърждава и от нашите резултати.

### **Тютюнопушене**

В настоящото проучване особеност при изследването на рисковите фактори за STEMI са оскъдните данни за рисковия фактор тютюнопушене в основната група и затова не е включен в статистическата обработка. Това е и една от слабостите на предоперативната хирургична консултация, тъй като се разглеждат и описват само диагнози и графата „вреден навик“ не се свързва пряко с оперативния риск и трябва да бъде включено в предоперативната оценка на риска според данните на ръководството за кардиологична оценка на пациентите след несърдечна хирургия на канадското кардиоваскуларно дружество [45] и последните данни от студията на Wilcox и съавт. от 2020 г. [156].

### **Периферно-съдова болест (ПСБ)**

Сигнификантна разлика по отношение на рисковите фактори между основната и контролна група се наблюдава единствено при ПСБ. В основната група значимо по-висок е относителният дял на пациентите с ПСБ, докато в контролната – по-висок е дялът на пациентите без ПСБ.

Популацията с ПСБ и МИ е високорискова, с множество придружаващи заболявания (ЗД, АХ, предшестващ МИ) и лош клиничен изход. След изравняване на останалите прогностични фактори, в скорошно проучване е установено, че ПСБ при МИ е свързана с по-висока честота на МАСЕ (смъртност, реинфаркт, инсулт, СН и кървене) [15]. Нашият анализ не установи такава връзка.

### **Преживян миокарден инфаркт**

В нашето проучване процентът на преживян МИ е относително висок (основна група – 38%, контролна група – 30,3%), но без сигнификантна разлика и без статистически значимо влияние върху прогнозата и усложненията. Обичайно наблюдавания процент в проучванията и регистрите е 20% и ролята му като рисков фактор за краткосрочната и дългосрочната прогноза е добре известна [115, 140].

### **Преживян мозъчен инсулт**

Честотата на преживян мозъчен инсулт е висока и в двете групи. В основната е 35,7%, в контролната 30,6%, без сигнификантна разлика и без влияние върху прогнозата. В NCDR ACTION регистъра при пациентите със STEMI е 5,1%. Вероятно голямата разлика се дължи на различните критерии. В нашето проучване диагнозата е изведена по анамнестични данни. Не се установи влияние върху процедурните усложнения и изхода, въпреки литературните данни за сигнификантно по-висок риск от смъртен изход, МИ, инсулт и нежелани СС събития [166].

### **Предходна PCI**

В основната група има 7 (20%), а в контролната група 8 (10,4%) предходно стентирани пациенти. Без сигнификантна разлика, но все пак прави впечатление сериозния процент в основната група, като 5 от пациентите са със стент тромбоза и 3 от контролната.

Известно е, че предходното стентирание е един от най-сериозните рискови фактори за МАСЕ, както при STEMI пациенти [160] и особено при предстояща операция [134, 142].

### **Предходна CABG**

Поради липса на пациенти с оперативна реваскуларизация в основната група не може да се направи анализ по този показател.

В заключение, установените рискови фактори в основната и контролната група от настоящото изследване са съпоставими и не могат да обяснят разликата в настъпилите усложнения и смъртността. Основна част от останалите сравнявани параметри е да се изяснят причините за STEMI и да се диференцират при диагностиката и лечението на тези пациенти с цел намаляване на смъртността.

### **3. Клинични параметри**

#### **Болка**

Основният симптом на STEMI е гръдната болка. В настоящото проучване честотата на този симптом в основната група е 80%, а в контролната група 99%, т.е. е налице сигнификантна разлика, но със значително по-висок процент в основната група, в сравнение с литературните данни. Според нас, това е важна причина да бъдат диагностицирани повече периперативни STEMI, отколкото NSTEMI в УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов“, заедно с маркантните и лесно различими ST-T промени – ST елевация. В повечето проучвания за периперативни коронарни синдроми болката е със значително по-ниска честота – според Devereaux в 34,7% [43], според Vadner в 17% от случаите [17], т.е. очевидно ако се разчита на този симптом, се пропускат голям брой случаи с периперативен МИ.

#### **Локализация на инфаркта**

В основната група пациенти с периперативен STEMI най-честа е предната локализация на миокардния инфаркт – в 57,1%, следвана от долната локализация – в 25,7% и латералната - в 11,4%. В контролната група пациенти най-честа е долната локализация – 63,6%, предната – в 35,1% и латералната в 14,3%. Сигнификантна разлика между локализацията при двете групи пациенти има по отношение на честотата на преден инфаркт при основната и на долен инфаркт при контролната група. По отношение на латералната локализация няма сигнификантна разлика между двете групи. Няма сигнификантна разлика по отношение на степента на засягане на коронарните артерии в двете изследвани групи.

Установената зависимост по отношение на локализацията на инфаркта в настоящото проучване потвърждава резултатите на Parashar за периперативните

STEMI, където LAD е „виновна“ артерия в 32% от случаите [126], а в настоящото проучване предната локализация е 51%, с водеща роля и гранична сигнификантност, спрямо контролната група. Известно е, че предната локализация е свързана със сигнификантно по-висока смъртност от долна и латерална локализация [145].

За спонтанните STEMI се потвърждава по-висока честота на долна локализация на МИ в редица проучвания [80, 256]. Пациентите с тотална оклузия имат висока вътреболнична смъртност [80].

### **Остра левостранна сърдечна недостатъчност**

Представянето на пациентите в ангиографската зала с ОЛСН е една от сигнификантните разлики между двете групи, като в основната те са 8 пациенти (22,9%) и в контролната – 6 (7,8%). Ролята на сърдечната недостатъчност (СН), съпътстваща STEMI е дефинирана преди реперфузионната ера от Killip и Kimball, като в групата без СН болничната смъртност е 6%, а при най-тежката форма - кардиогенен шок е 81% [83].

Наличието на острата левостранна сърдечна недостатъчност е свързана с висока смъртност и в двете подгрупи. В основната група починалите са 6 (75%), а в контролната са 5 (83%).

Установената зависимост е в пряка връзка от изходната ЕхоКГ-ФИ. Всички починали от основната група са с ЕхоКГ-ФИ < 50%, а в контролната - трима от пет са с ЕхоКГ-ФИ < 50%. Очевидно е, че мерките за установяване на предоперативна левокамерна дисфункция, навременното установяване на ОЛСН, внимателното водене на инфузионната терапия в следоперативния период са основни фактори за предотвратяване на фаталните последици при периперативните инфаркти.

### **Шок**

Подобна е ситуацията при пациентите, постъпващи за първична РСІ в шоково състояние. В основната група 5 пациенти са в шоково състояние (14,3%), а в контролната група – 6 (7,8%), т.е. няма сигнификантна разлика между двете групи. Смъртността в основната подгрупа е 100%, като двама от пациентите са с предхождаща ОЛСН. В контролната подгрупа починалите са 4 пациенти (67%), като трима са с предхождаща ОЛСН. По отношение на ФИ, всички пациенти са с умерена ЛК дисфункция, а в контролната група 50% са с ФИ < 50%. Въпреки липсата на статистическа значимост, поради малкия брой изследвани лица, има установена тенденция към по-голям процент от групата на пациентите с периперативен МИ да изпаднат в това катастрофално

състояние с фатален край. Подобни са наблюденията в метаанализа на Rayan и съвт. [135].

#### **4. Хемодинамични параметри**

##### **Систолно артериално налягане (САН)**

Количествената оценка на факторите, влияещи върху риска от летален изход на пациентите от основната и от контролната група показва, че систолното артериално налягане (САН) е сигнификантно свързано с риска за летален изход.

При периперативен МИ при превеждането на пациентите от хирургичното в кардиологично отделение увеличението на САН с 1 mmHg намалява риска за смърт с около 16%. Вероятно поради факта, че тези пациенти често са в шок след хирургичната интервенция или са с анемия. При пациентите от контролната група се установява подобна зависимост, но при постъпването им в кардиологично отделение увеличението на САН с 1 mmHg намалява риска за смърт с около 9%.

##### **ЕхоКГ фракция на изтласкване – ФИ**

От резултатите се потвърждава значението на ЛК дисфункция върху протичането и изхода на заболяването. Определена е прагова стойност на фракция на изтласкване ЕхоКГФИ < 39%, която разграничава неусложненото от усложненото протичане на ОМИ.

При изследване на количествените предиктори за летален изход в настоящото проучване (чрез прилагане на бинарната логистична регресия (ROC curve анализ) се установява, че в групов план стойности на ЕхоКГ ФИ  $\leq$  39% са свързани с около 13 пъти по-висок риск за летален изход в основната група. В индивидуален план, увеличението на ЕхоКГ ФИ с 1% в основната група намалява риска за смърт с около 32%.

При контролната група в индивидуален план, стойности на ЕхоКГ ФИ  $\leq$  39% показват риск за смъртен изход около 6,4 пъти по-висок от тези, с по-висок процент на ФИ.

Понижената ЕхоКГ ФИ е доказан рисков фактор за лоша прогноза в множество STEMI проучвания и регистри [160, 163, 167].



## **5. Параметри на интервенционалните процедури**

### **Време от началото на симптоматиката до интервенцията (symptom-to-balloon-time-SBT)**

Времето от регистриране на симптоматиката на ОМИ до провеждане на интервенцията, според Европейското ръководство за STEMI [77] и П. Кръстев [2] определено като преди и след 12 часа. В проучванията на Terkelsen и съавт. [299] Rollando и съавт. [133] категорично се доказва връзката между началото на симптоматиката до интервенцията и смъртността. Terkelsen доказва hazard ratio 1.10 [95% confidence interval, 1.04-1.16] за всеки час забавяне на интервенцията.

В настоящото изследване по този параметър се наблюдава гранична сигнификантност между двете групи пациенти със STEMI. В основната група със значимо по-висок относителен дял са пациентите с време от диагностицирането на инфаркта до извършване на интервенцията  $\geq 12$  часа – 15 (42%), а при контролите – под 12 часа – 57 (74%). Този факт показва големи диагностични и логистични затруднения. Оказва се, че пациентите със спонтанен STEMI, получен извън болницата се диагностицират и лекуват по-бързо. От друга страна пациентите, лекувани в болницата, с прояви на периперативен STEMI се диагностицират трудно и решението за интервенция се взема късно. В настоящото проучване е проведен последващ анализ на евентуалната връзка на визираното време с настъпилите усложнения, но не бе установена зависимост между забавянето на диагностицирането и интервенцията и появата на усложнения. Подобни заключения прави П. Кръстев при изследването на 178 пациенти със STEMI и едноклонова коронарна болест по отношение на времето от началото на симптоматиката и извършването на PPCI, разделено на периоди преди и след 12 часа. Установено е, че времето на реваскуларизация не оказва сигнификантно влияние върху честотата на MACE в двете изследвани групи [2].

### **Достъп за извършване на интервенционални процедури**

Радиалният достъп е приоритетен за интервенционални процедури, извършвани в Отделението по инвазивна кардиология на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“. Той се основава на доказателствата за значими ползи спрямо феморалния достъп, както при NSTEMI [94], така и при STEMI [99]. В настоящото проучване се наблюдава сигнификантна разлика между основната и контролната група - радиалният достъп е със сигнификантно по-висок относителен дял в контролната група – 73 (94,8%), а феморалният в основната – 7 (20%). Според бинарния логистичен регресионен анализ,

радиалният достъп е с протективен характер и е с свързан с 98% по-нисък риск за летален изход. При по-детайлно разглеждане на проблема се вижда, че повишената честота на феморалния достъп в основната група се дължи по-скоро на критичното състояние, в което пациентите постъпват в катетеризационната зала, с тежко компрометирана хемодинамика. Затова тази сигнификантна разлика в артериалния достъп трябва да се разглежда предимно като последица, а не като причина за усложнения. Подобни са резултатите и изводите в проучването на Wester и съавт., където пациентите с анемия са с по-нисък процент радиален достъп [154].

### **Процедурни параметри**

Процедурните параметри на диагностика и лечение са процедурно време, скопично време и използван контраст. В настоящото проучване не се установява сигнификантна разлика между двете групи пациенти със STEMI по отношение на тези параметри. Това показва, че процедурите се извършват по стандартния протокол на клиниката и няма особености при лечението на периперативния STEMI, в сравнение със спонтанния STEMI. Очевидно няма връзка с периперативните и перипроцедурни усложнения, водещи до повишената смъртност в основната група.

Проведеният корелационен анализ не установи наличие на зависимост между времето от хирургичната операция до инфаркта и параметрите процедурно време, скопично време и контраст.

### **Реперфузионна терапия – Стентирание/РОВА**

Една от ключовите разлики между двете изследвани групи е процентът на стентирани пациенти.

В настоящото проучване по показателя стентирание е установена статистически достоверна разлика между двете изследвани групи. Основната група е със сигнификантно по-висок относителен дял на пациенти без стентирание (РОВА) (40%), а при контролната група преобладава приложението на стент BMS. Значима разлика по приложението на стент DES не бе установена. При сравнителния анализ на броя използвани стентове сигнификантна разлика има само при нестентираните пациенти.

Ситуацията при периперативния STEMI в изследваната група е извънредно комплицирана по отношение на стратегията с реперфузионната терапия. Налице е голям хеморагичен риск при пациентите с периперативен STEMI - 80% от тези пациенти са с анемия и поради това е затруднено решението за стентирание, което изисква задължителна последваща терапия с ДААТ. В студията на Chassot и европейското

ръководство се препоръчва извършване на РОВА в следоперативния период [31], което е база и на нашите терапевтични действия.

При 14 (40%) пациенти от основната група е извършена РОВА, срещу само 5 (6,5%) от контролната. Решението се основава на категорично становище на специалист хирург за налично следоперативно кървене или висок хеморагичен риск.

Последиците от приложението на РОВА са сигнификантна разлика във възстановяването на коронарния кръвоток TIMI flow: между двете изследвани групи се наблюдава гранична по сигнификантност разлика по показателя TIMI flow. Основната група е със сигнификантно по-висок относителен дял при степен TIMI 0 (17,1% с/у 3,9%), а контролната – при степен TIMI 3 (88,3% с/у 71,4%). Значима разлика при степени 1 и 2 не бе установена.

Известно е, че „TIMI 3 кръвоток трябва да е целта на реперфузионната терапия“ [44].

Сравнителните проучвания за РОВА (PTCA) срещу фибринолиза, РОВА срещу стентирание имат историческо значение. Новите генерации медикамент-излъчващи стентове се доближават до „идеалния стент“ – висок процент процедурен успех, нисък процент усложнения, рестенози, стент тромбози и др. Друг важен напредък е, че за все повече стентове се доказва безопасност при кратки режими на ДААТ – 1 месец, което до скоро беше валидно само за BMS [162].

Трябва да се отбележи, че периодът на настоящото проучване е 2010-2015 г., когато имаше разлика в препоръките за интервенции при STEMI. Съществен момент е и липсата на препоръки за поведение при периперативен STEMI (последното европейско ръководство е от 2014 г.). В канадското ръководство (2017 г.) няма раздел за перкутанните интервенции при периперативните ОМИ. В отделни малки проучвания като Chassot, Abualsaud, се препоръчван PCI реперфузионната терапия като първи избор при постоперативен STEMI [7, 31]. В по-голямото ретроспективно проучване на Smilowitz и съавт., извършването на PCI, редуцира значително вътреболничната смъртност [142].

#### **Ефективност на възстановяване на TIMI кръвоток**

Резултатите от прилагането на бинарната логистична регресия в основната група пациенти с периперативен STEMI показват, че пациентите с възстановен финален TIMI flow са с около 97% по-нисък риск за екзитус, отколкото тези с невъзстановен TIMI flow.

Обобщен анализ на данни при 5 498 пациенти в няколко ангиографски проучвания за реперфузия при STEMI показват разлики в смъртността, когато ангиографските находки са стратифицирани по степента на TIMI кръвоток. Пациентите с TIMI 0 или TIMI 1 кръвоток са с най-висока смъртност – съответно 9,3%, TIMI 2 е свързан с междинна смъртност – 6,1% и най-ниска смъртност е наблюдавана при пациенти с TIMI 3 кръвоток – 3,7% [44].

По данни от PCI регистъра на EuroHeart Survey, публикувани през 2013 г. на базата на 47 407 PCI процедури е установено, че при STEMI пациентите има сигнификантна разлика между финален TIMI 3 и TIMI 0-2 по отношение на болнична смъртност - 3,9% срещу 17,7% [59]. Вероятно с това е свързана неефективността на POBA в групата с периперативен STEMI, особено в съчетание с липсваща или непълна антитромбоцитна терапия.

### **Постпроцедурна антиагрегантна терапия**

Резултатите от настоящото проучване сочат, че между двете изследвани групи се наблюдава статистически достоверна разлика по перипроцедурната терапия с антитромбоцитни агенти. В основната група 8 от пациентите (22,9%) са с отклонение от стандартната ДААТ: сигнификантно по-висок относителен дял на пациенти без терапия - 4 от тях (11,4%), 3-ма (8,6%) са на монотерапия с Clopidogrel и един (2,9%) е на монотерапия с АСА. В контролната група 100% от пациентите са на ДААТ: 61% на Clopidogrel + АСА и 39% на Brilique + АСА. Това е една от основните разлики между двете групи по отношение на антиагрегантната терапия. Значима разлика по останалите два вида терапия - Clopidogrel + Aspirin и само Aspirin, не бе установена.

Препоръките на американските и европейски ръководства са за задължителна ДАТТ 12 месеца от процедурата [77]. От друга страна е известно, че основна причина за стент тромбоза е прекъсването на ДАТТ, като при това е установена смъртност в 45% [76].

### **Пери- и постпроцедурни усложнения**

Установява се статистически достоверна разлика по постпроцедурните усложнения между двете изследвани групи. Усложненията, за които има представителни по обем данни са ОЛСН, кръвопреливане и смърт. И за трите усложнения значимо по-висок относителен дял имат пациентите от основната група с периперативен STEMI. Сърдечната недостатъчност е най-честото усложнение на

STEMI. Разликата при кръвопреливането има гранична сигнификантност, по всяка вероятност заради малкия брой пациенти с кръвопреливане.

Основно усложнение, водещо до висока смъртност е ОЛСН, затова е необходима ранна диагноза и агресивно лечение. Предиктори за ОЛСН са: ЕхоКГ-ФИ <39%, преден инфаркт, ексцесивна инфузионна терапия [236] и анемия.

Двете изследвани групи не се различават значимо по честотата на инстент тромбозата.

От друга страна, проведеният сравнителен анализ в основната група по отношение на време от операцията до инфаркта, състоянието на пациента, процедурните параметри, усложненията и изхода не показва сигнификантно различие между пациентите с и без шок, в критично пред/перипроцедурно състояние, с усложнения по-reflow, кръвопреливане, ОЛСН и смърт по времето от операцията до инфаркта.

## **6. Параметри, непосредствено свързани с хирургичните интервенции**

В този раздел се разглеждат особеностите на основната група и факторите, свързани с оперативните интервенции.

На първо място е делът на видовете хирургия като рисков фактор за оперативни сърдечно-съдови усложнения. Въпреки че се касае за малка група пациенти, се потвърждава тенденцията за водещата роля на периферно-съдовата болест като рисков фактор за възникване на ПМИ – съдови операции, ампутации и некректомии - 34% от основната група. Водещата патогенетична роля на тази патология и хирургичното ѝ лечение е доказана категорично [60], включително в проучванията за ПМИ [126, 142].

На второ място беше разгледана спешността на хирургията по отношение възможността за отлагане на операцията по утвърдената скала на Kluger [239]. Установи се, че 80% от операциите могат да бъдат отложени до 12 ч. от постъпването. Това показва, че при преобладаващия брой спешни операции има достатъчно време за обстойна предоперативна консултация и при необходимост извършване на допълнителни изследвания (ЕхоКГ, NT-proBNP и др.), с цел оптимална стратификация на оперативния риск за сърдечно-съдови усложнения и поставянето на високорисковите пациенти под активно (кардиологично) периоперативно наблюдение.

## **Време на изява на STEMI след хирургична интервенция**

Резултатите от настоящото проучване потвърждават данните от предходни проучвания, че периоперативният миокарден инфаркт настъпва в рамките на 48-72 часа

след операцията. По наши данни 57% от инфарктите са възникнали на 2-ри ден и в 63% от случаите - на 3-и ден от хирургията.

Според Devereaux при 74,1% от пациентите ПМИ възниква до 48 часа от операцията, а според Parashar средното време от хирургичната операция до извършване на PCI е 2 дни (IQR:1 до 5 дни).

Тези данни имат голямо практическо значение, защото определят един кратък времеви прозорец за постоперативно ефективно наблюдение на високорисковите пациенти.

### **6.1.Анемия. Следоперативна анемия**

Честотата на анемията е една от основните и сигнификантни разлики между двете изследвани групи – основна и контролна. Пациентите в основната група с периперативен STEMI в 80% от случаите са с анемия, докато в контролната група с анемия са 16,9% от пациентите ( $p < 0,001$ ). Сравнителните данни показват, че 66% от пациентите с периперативен STEMI са с тежка и средно тежка анемия (29% са с тежка анемия и 37% са със средно тежка анемия), докато в контролната група 16% са с тежка и средно тежка анемия (5% с тежка анемия и 11% със средно тежка анемия).

Данни от регистъра ACTION-GWTG показват, че 16,9% от пациентите със STEMI са с анемия [132], което кореспондира с резултатите на пациентите от контролната група в настоящото проучване. Sabatine и съавт. установяват при пациентите със STEMI прогресивно нарастване на сърдечно-съдовата смъртност при хемоглобин  $< 140$  g/l [136], което съвпада с резултатите от нашето проучване, като горна прагова стойност на хемоглобина е 138 g/l.

#### **Анемия и стентирание**

Повишената честота на следоперативната анемия е свързана с повишен хеморагичен риск или активно кървене, което води до решение за провеждане само на POBA и да бъде редуцирана или спряна антикоагулантната и/или антиагрегантната терапия.

Анемичният синдром освен, че сам по себе си води до по-голяма болестност и смъртност, е показател за усложнено протичане на предходната хирургична интервенция, а също така е рисков фактор за усложнения и при последващата коронарна интервенция. Хеморагичното състояние, довело до анемия, води до отклонения от стандартния протокол за терапевтично поведение при STEMI [154].

Сравнителният анализ показва, че в настоящото проучване се наблюдава сходна тенденция, като нестентирани пациенти в основната група с периперативна анемия достигат 39,2% или 11 от 28. Въпреки малкия брой на пациенти с анемия в контролната група - 13, всички са стентирани.

Riley и съавт. установяват, че според степента на анемията, процентът на нестентирани пациенти нараства [132].

### **Анемия и кръвопреливане**

В настоящото проучване не се установява статистически достоверна зависимост между кръвопреливането в двете изследвани групи. Вероятно това се дължи на малкия брой случаи с кръвопреливане – общо при 4 пациенти от двете групи (7,5% от пациентите с анемия). Известно е, че кръвопреливането е свързано с повишен риск от вътреболничен ре-инфаркт и смърт при пациентите със STEMI [215]. Все пак е важно да се отбележи, че в повечето скали за постпроцедурно кървене (GUSTO, TIMI, BARC, PLATO), кръвопреливането е белег на умерено до голямо кървене, т.е. налице е сериозно разминаване между преценката на хирурзите за висок риск от постоперативно кървене и нашите данни. Това довежда до сериозни отклонения от процедурните протоколи с висок процент нестентирани пациенти (POBA) и отклонения в медикаментозната терапия и съответно до тежки клинични последици.

### **Анемия и терапия при дехоспитализацията**

Според Riley и съавт. анемията е свързана с по-малка вероятност за употреба на антикоагуланти (Хепарин, Фондапаринукс или Бивалирудин), Пв/Ша инхибитори, бета-блокери и ACE/ARB инхибитори (измервани при пациенти с фракция на изтласкване ФИ <40 %), дори и след коригиране на демографските показатели, коморбидност.

В потвърждение на цитираното от Riley и съавт., в настоящото проучване употребата на ACE инхибитори и ARB е сигнификантно по-ниска в основната група и е пряко свързана с анемията на тези пациенти с периперативен STEMI. При тези пациенти значимо по-често е прилагана терапия с Клоридогрел.

### **Анемия и смъртност**

Резултатите от настоящото проучване сочат, че статистически значимо по-висок е относителният дял на смъртните случаи при пациентите с анемия. От 16 пациенти с анемия смъртен е изходът при 11 от тях (68,8%), докато от пациентите без анемия са починали 5 (31,3%) ( $p=0,010$ ).

От друга страна, бе установено, че и в двете изследвани групи количественият фактор понижен изходен хемоглобин е един от основните фактори, свързани с летален изход. Подобни са резултатите предходно проучване на пациенти с анемия в УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов“ в обща група пациенти, смъртността е два пъти по-висока при болните с анемичен синдром [1].

## **6.2.Revised Risk Score Index при периперативен STEMI**

На първо място беше тестван утвърденият Revised Risk Score Index, с цел да се установи неговата валидност за предикция на усложнения.

Проучването на Cohn и съвт. [34], които сравняват 4 утвърдени рискови скоря, дава предимство на RCRI за детекция на вътреболничните МАСЕ. Докато останалите са по-точни в оценката до 30-ия ден и за по-дълги периоди. В монографията на М. Миланова RCRI е включен като част от алгоритъма за предоперативна оценка. “Индексът на Lee, който всъщност е модифициран индекс на Goldman е познат на много клиницисти като най-добрият индекс, предсказващ сърдечни усложнения при несърдечна хирургия. Той включва 6 независими фактори, които се разпределят еднакво по стойност с по една точка всеки.” [4].

Както е известно, тази скала е предназначена и валидирана за планова хирургия, но поради липсата на специфичен тест за предоперативна оценка за спешна хирургия се реши да се използва, като се вземат предвид данните от проучването, осъществено от М. Миланова. В него е изследвана възпроизводимостта на индексите за периперативния сърдечен риск в реалната практика на един многопрофилен център със спешна медицинска насоченост. Резултатите сочат, че при пациенти с налични ССЗ, спешността и тежестта на оперативната интервенция имат водеща предиктивна стойност за периперативни сърдечно-съдови усложнения и смърт [4].

Ревизирият сърдечен рисков индекс (RCRI) бе изчислен при групата на пациентите с несърдечна хирургия и въпреки че, не се доказва значима връзка с някои клинични и ангиографски критерии, като ОЛСН и No-reflow, показва значима корелация с повишен леталитет: при оцелелите с изчислен нисък риск са 17 (65,4%), при интермедиерен са 5 (19,2%), а при висок 4 (15,4%). При починалите с изчислен нисък риск са 2 (22,2%), с интермедиерен са 5 (55,6%) и с висок са 2 (22,2%). Ако обединим изчислените интермедиерен и висок риск се получава, че са предиктирани 7 от 9 починали пациенти или 77,8% (OR 6,611, p=0,036). Това налага обсъждане за неговото



въвеждане в предоперативната консултативна дейност, което е препоръка в канадското ръководство за периперативна оценка на сърдечния риск и лечение на пациенти, които се подлагат на несърдечна хирургия [46]. Поради малката група болни не могат да се определят зависимости според вида на операцията, анестезията и други параметри, свързани с логистиката. Все пак има сигнификантна разлика по отношение на смъртността при резултат над 1, т.е. налице е корелация на предоперативното състояние и STEMI.

### **6.3. Болничен престой**

Установена е сигнификантна разлика в болничния престой на двете групи изследвани болни със STEMI. Основната група с периперативен ОМИ е със значимо по-голям среден болничен престой в сравнение с контролната - 7 дни срещу 5 дни ( $p=0,006$ ). Smilowitz и съвт. установяват сигнификантна разлика в болничния престой между пациентите с периперативен ОМИ и тези със спонтанен ОМИ, съответно 11 дни (IQR 7-18) и 3 дни (IQR 2-6). Тъй като 80% от периперативните STEMI са с анемия, това вероятно оказва влияние, както в проучването на Riley и съвт. [132]. Трябва да се отбележи, че до момента този параметър (болничен престой) не е сравняван с група пациенти със спонтанен МИ.

## **7. Смъртност**

### **Болнична смъртност**

В настоящото проучване в основната група пациенти с периперативни STEMI, вътреболничната смъртност е 25,7% и е сигнификантно по-висока от смъртността в контролната група – 9,1%, което е 2,8 пъти повече. Това е основната отправна точка за анализиране на данните, с оглед откриване на причините и предикторите за увеличението на смъртността при периперативен STEMI. В контролната група със спонтанен STEMI, вътреболничната смъртност е 9,1%, която на фона на известните данни изглежда висока, но трябва да се има предвид, че средната възраст в тази група е над 65 години. При Freisinger и съвт. от проведен детайлен анализ на смъртността по възрастови групи, при пациентите на 65-70 години тя е над 10% [56]. В аржентинския STEMI регистър SCAR, публикуван през 2013 г. общата вътреболнична смъртност е 8%, а в подгрупата на възраст 61-70 г. е 9,6%.

В заключение, резултатите от смъртността в контролната група със спонтанен STEMI в настоящото проучване са съпоставими с данните от литературните данни от ретроспективни проучвания и регистри.

Досегашните данни показват високи проценти - 31% за 30 дневна смъртност [126] и трайна тенденция за около 33% вътреболнична смъртност за периода 2005-2013 г. при Smilowitz [142], като при интервенционално лекуваните пациенти смъртността е 17,3%, а при консервативно лекуваните 36,9%.

### **7.1. Фактори, влияещи върху риска за летален изход**

#### **Количествени фактори**

**В основната група** установените количествени фактори са: *възраст, САН, изходен хемоглобин, процедурно време, контраст, болничен престой и ЕхоКГ ФИ.*

Индивидуално за всеки пациент от тази група значимо свързани с риска за летален изход са три от тях - *САН, болничен престой и ЕхоКГ ФИ*, като терапевтичното поведение и увеличението на стойностите на тези показатели може за намали риска за смъртен изход в съответен процент.

**В контролната група** индивидуално за всеки пациент сигнификантно свързани с летален риск са количествените фактори *възраст, САН, СЧ, изходен Hb, изходен тропонин, ЕхоКГ ФИ.*

#### **Категорийни фактори**

Индивидуално за всеки пациент от **основната група** категорияните признаци, сигнификантно свързани с риска за летален изход са : *усложненията No-reflow, ОЛСН, Revised Cardiac Risk Index (=1)* са с 6,6 – 24 пъти по-висок риск и тези с **протективен характер: радиален достъп, стентирание, възстановен финален TIMI flow, постпроцедурна терапия - НТГ**, които при изпълнението на терапевтичните процедури и при добри резултати от тях има с около 90% по-нисък риск за смърт. По отношение на цялата **основна група** рисковото влияние на **ОЛСН** за летален изход нараства до около 30 пъти, а рисковото влияние на **фракция на изтласкване  $\leq 39\%$**  около 13 пъти.

Индивидуално за всеки пациент от **контролната група** категорияните признаци, сигнификантно свързани с риска за летален изход са с **рисков характер: шок и ОЛСН** с 45–170 пъти по-висок риск и тези с **протективен характер: радиален достъп и**

*стентиране*, които при изпълнението на терапевтичните процедури и при добри резултати от тях има с около 90% по-нисък летален риск. По отношение на цялата контролна група рисковото влияние на ОЛСН за летален изход нараства значително.

Сравнението на резултатите от бинарния логистичен регресионен анализ на двете изследвани групи показва, че

- В основната група ЕхоКГ ФИ при стойности  $\leq 39\%$  е свързана с около 13 пъти по-висок риск за летален изход;

- Усложнението ОЛСН, което и в двата случая има рисков характер, значително е по-висок в контролната група.

## VIII. ОБОБЩЕНИЕ

От многобройните проучвания и от клиничната практика е известно, че една от основните причини за периперативни усложнения е коронарната атеросклероза, като нейните остри форми, към които спада и STEMI, са свързани с висок процент болестност и смъртност. При нарастващ брой на планови и спешни операции и все по-застаряваща популация в света, двете тенденции се припокриват. Затова е необходимо преосмисляне на стратегията за предоперативна оценка на пациентите, за по-тясна колаборация между специалистите от хирургичните специалности, анестезиолози, реаниматори и консултанти-кардиолози за определяне на терапевтичната стратегия, с цел да бъде правилно оценен предоперативния статус.

Резултатите от настоящото проучване и обсъждането им очертават няколко проблема:

### **Сериозни пропуски в периперативната оценка на пациентите**

Целта на предоперативната консултация е да се оцени сърдечно-съдовия риск на пациентите, да се вземат мерки за преценка на вида и тежестта на операцията, вида на анестезията и при очаквани сърдечно-съдови усложнения те да бъдат стриктно мониторирани. Настоящото проучване разкрива сериозни пропуски в предоперативната оценка на пациентите, защото при болшинството от тях RCRI е повече от 1, а в медицинската документация е отразена „липса на противопоказания за хирургично лечение“. Също така има сериозно разминаване между изчисления, на базата на данните от проучванията, брой усложнения и реално постъпилите пациенти за инвазивно лечение, т.е. има много съществен проблем с детекцията и своевременна реакция при възникване на постоперативен STEMI.

Пациентите се намират в сектори, без опит и без подготовка за кардиологични усложнения. Клиничната картина се владее от симптомите на хирургичното заболяване и болните са под въздействие на анестетици и аналгетици.

Затова се установява сериозно забавяне при вземането на решения и осъществяването на контакт с инвазивен кардиолог и своевременно транспортиране на пациент до отделение/лаборатория по инвазивна кардиология.

## **Проблем с медикаментозната терапия при пациентите с периперативен STEMI**

При повечето пациенти е налице стереотип на предоперативно прекъсване на антитромбоцитната терапия, т.е. замяната с антикоагуланти (нефракциониран и нискомолекулен Хепарин), което не почива на научни доказателства и води до тромботични усложнения при част от пациентите.

Преценката на хирурга, за опасност от следоперативно кървене и високата честота на анемични пациенти, води до въздържане от оптимална антиагрегация.

**Този проблем неминуемо води до отклонения от протокола за интервенционално лечение на STEMI.**

Налага се да бъдат подлагани на компромис основни терапевтични методи, като коронарно стентиране. При невъзможност за адекватно насищане с антитромбоцитни медикаменти се прибегва единствено до балонна дилатация и реканализация (РОВА), което води до значително по-лоши ангиографски и клинични резултати и близо трикратно увеличение на вътреболничната смъртност.

Очевидна е необходимостта от създаване на общоболничен протокол с цел откриване на високорисовите групи пациенти, своевременна реакция при възникване на усложнение и оптимална терапия, определена от интердисциплинарен екип.

## **IX. БОЛНИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПЕРИОПЕРАТИВЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ (STEMI)**

### **1. Предоперативна оценка**

#### **Определяне на сърдечно-съдовия риск**

Целта е максимално улеснение на консултиращия лекар кардиолог. На базата на анамнестичните данни за наличие на рискови фактори, на минали заболявания и изчислен RCRI (<https://www.mdcalc.com/revised-cardiac-risk-index-pre-operative-risk>) да се определи сърдечно съдовия риск.

При RCRI >1, наличие на рискови фактори ЗД, АХ, тютюнопушене, предходно стентиране, пациентът се оценява като високорисков и се налагат мерки за неговото стриктно наблюдение в периперативния период. Опция при определени пациенти е да се изследва NT-proBNP за допълнителна стратификация на риска. (Канадско ръководство)

#### **Определяне на вида на хирургичната интервенция**

Като се има предвид, че исхемичният риск на тези пациенти е много висок и пряко зависи от тежестта на операцията, необходимо е да се вземат решения за по-щадящи интервенции – редуциране на обема, лапароскопски методи, ендоскопски методи, отлагане (по възможност) или замяна с ендоваскуларни процедури при съдовите пациенти.

#### **Определяне на адекватна периперативната терапия.**

Когато пациентът е на поддържаща сърдечна терапия, АСА се спира поне 3 дни преди операцията и се рестартира след преминаването на хеморагичния риск. Няма полза от предоперативно стартиране на терапия с АСА, бета-блокери, калциеви антагонисти и алфаблокери.

Терапията с бета-блокери продължава с редукция на дозата при хипотония.

Терапията с ACEI/ARB се спира 24 часа преди операцията и се започва след втория постоперативен ден.

Статиновата терапия не се прекъсва в периперативния период.

При планови операции, търпящи отлагане повече от 1 месец се препоръчва спиране на тютюнопушенето.

Особена група представляват стентирани пациенти, при които има множество сценарии, според опасността от кървене и опасността от тромбоза, в зависимост от вида

и тежестта на операцията. На базата на италианското ръководство на Rossini и съавт. е разработено приложение за бърза консултация според вида на операцията за предоперативно модифициране на антиагрегантната терапия.

<https://apps.apple.com/it/app/stent-surgery/id551350096?l=en>;

<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.araneum.stentsurgery&hl=en>

**2. Периоперативен период** – при установените високорискови пациенти се извършва постоянно хемодинамично и ЕКГ мониториране (с отвеждания за максимална детекция на исхемия).

От лабораторните изследвания, най-същественят маркер е високочувствителен сърдечен тропонин Tn, който се проследява серийно до 72 часа.

**3. При възникване на коронарен инцидент** – необходимо е сформирание на екип от анестезиолог, кардиолог и хирург за определяне на поведението:

- Анестезиолог/реаниматор - оценява виталните показатели и необходимостта от апаратна вентилация.
- Хирург – оценява риска от постоперативно кървене.
- Кардиолог – преценява необходимостта от PCI и порядъка на спешност, при възможност ЕхоКГ оценка и следене за признаци на ОЛСН, като започва своевременно лечение. Провежда се консултация с инвазивен кардиолог или директно се организира екип за PPCI при STEMI.

**Забележка:** Поради вероятността от усложнения и високата смъртност е препоръчително в обсъждането да участват опитни представители на всяка от специалностите – анестезиолози/реаниматори, хирурзи и инвазивни кардиолози.

#### **4. Интервенционално лечение на периоперативен STEMI**

Резултатите от популационни проучвания и данните от настоящото проучване сочат, че основна цел на интервенционалното лечение при ПМИ е извършването на пълноценна процедура – радиален достъп, реканализация и стентирание на виновната артерия с последващо включване на ДААТ.

За това има няколко важни благоприятстващи фактора:

Повечето инфаркти се изявяват с пик на 48-ми час след операцията. Тогава вероятността за постоперативно кървене спада. При добре извършена хирургична

хемостаза, кървенето е обикновено тъканно и не води до големи кръвозагуби. Затова преценката за риска от кървене е задължително да се прави от хирурга-оператор, а не от непознат с операцията хирург.

Нашият опит показва, че в основната група пациенти с ПМИ няма регистрирани случаи със значимо активно кървене и има извършени само 4 кръвопреливания. Това показва преизстраховане от консултиращите хирурзи по отношение на опасността от кървене, довело и до по-голям брой нестентирани пациенти.

Съответно има сигнификантна разлика по отношение на антиагрегантната терапия, в сравнение с контролната група. Това води до по-лоши процедурни резултати и по-голяма смъртност. Затова считаме, че в тази критична ситуация, по-голяма тежест има исхемичния, а не хеморагичния риск.

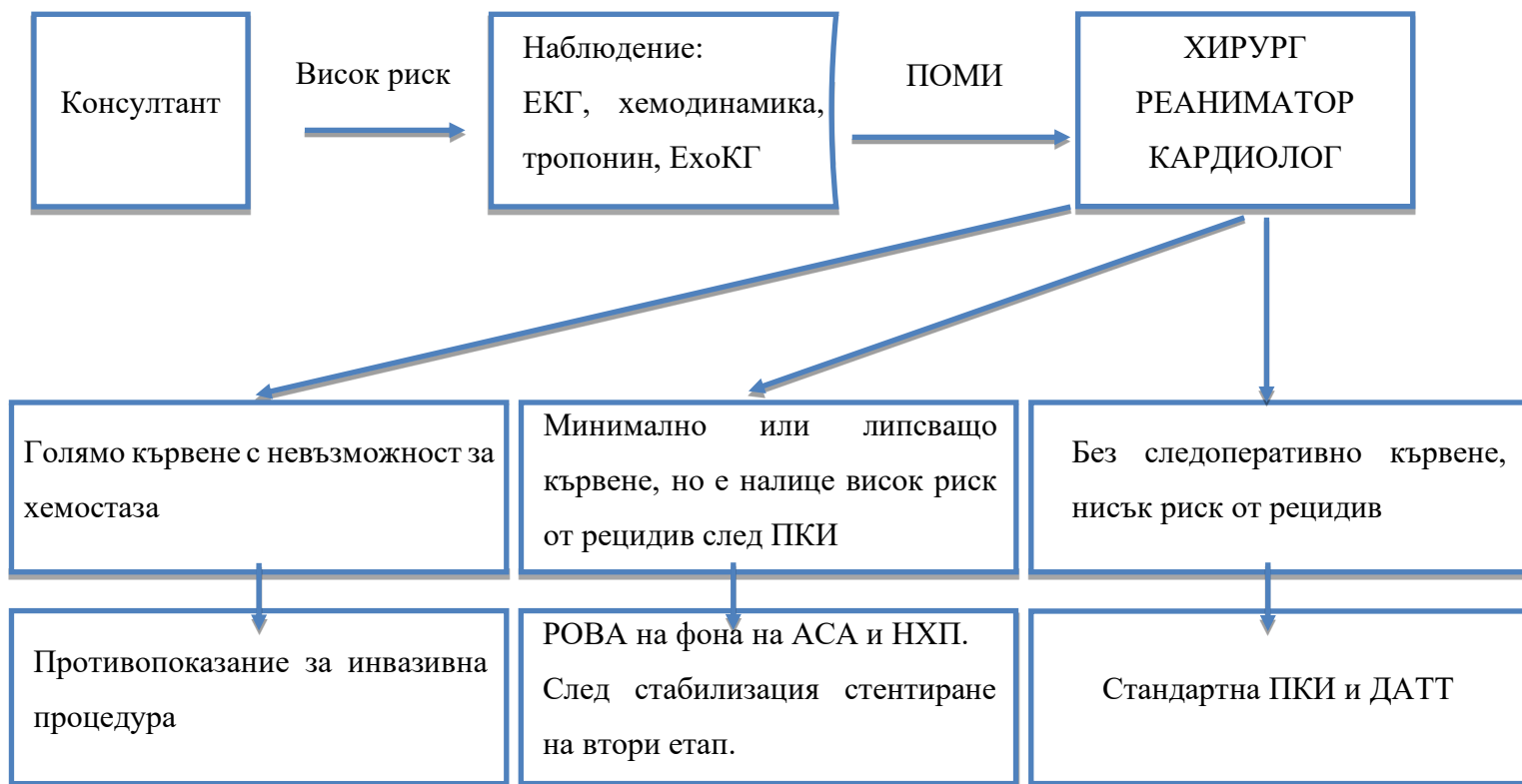
Трябва да се имат предвид и опциите за ендоскопска хемостаза при интралуменно кървене и ендоваскуларна при екстралуменно кървене при коремна хирургия. Има множество варианти за ендоваскуларна хемостаза в една сесия с PPCI. Те включват временна оклузия с балон, емболизация със суспензия Gelaspon, Surgicel или трайна койл емболизация.

При голямо и неконтролирано кървене под диафрагмата има ендоваскуларна опция за временна балонна оклузия на аортата – REBOA.

Затова ре-операциите по повод на кървене, особено след PCI, трябва да влизат в съображение само като последна мярка. Когато е налице активно кървене с невъзможност за хемостаза, се провежда балонна реканализация на виновната артерия (РОВА) и отлагане на стентирането до решаване на проблема.



## Алгоритъм за скрининг, диагностика и лечение на ПОМИ



Фигура 43.

## Х. ИЗВОДИ

1. Установено е, че при извършени спешни хирургични интервенции с голяма сложност, честотата на регистрираните пациенти с периперативен STEMI, лекувани в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ е значително по-ниска в сравнение с литературните данни.

2. Рисковите фактори за възникване на периперативен STEMI (мъжки пол, захарен диабет, артериална хипертония, преживян миокарден инфаркт, преживян мозъчен инсулт, предходна РТСА, предходна АСВ, дислипидемия, бъбречна недостатъчност), разгледани поотделно, не показват статистически значима разлика с контролната група пациенти със STEMI. В основната група значимо по-висок е относителният дял на пациентите с ПСБ, за разлика от контролна група.

3. Сравнителните данни показват значително по-голям процент пациенти с анемия в основната група, в сравнение с контролната група, като повечето от оперираните пациенти са със средно тежка и тежка анемия. Установи се значимо влияние на анемичното състояние върху процедурните параметри (по-нисък процент стентирание), върху медикаментозната терапия (отклонения при провеждане на антитромбоцитната терапия) и по-висока смъртност при болните с анемия.

4. Установена е значима разлика в изявата и протичането на ПМИ - оскъдна начална симптоматика, тежко общо състояние, остра сърдечна недостатъчност (шок), затруднена диагностика, късна реакция на лекуващия екип (пациентите с ПМИ са в болницата, но те късно се представят в инвазивното кардиологично отделение, в сравнение с амбулаторните пациенти със СМИ), по-честа предна локализация на инфаркта, ниска фракция на изтласкване, удължен болничен престой и значително по-висока смъртност.

5. Установено е, че интервенциите при пациентите с ПМИ и СМИ, извършвани по общ протокол, са без разлика по отношение на процедурно, скопично време и използван контраст. Налице е сигнификантна разлика при пациентите с ПМИ, при които по-често е използван феморален достъп, по-нисък е процентът на стентирание и често процедурите са завършени с РОВА. Има сигнификантна разлика и в прилаганата антитромбоцитната терапия – по-малко са пациентите на двойна антиагрегантна терапия, с преобладаване на монотерапията с Клопидогрел и дори без терапия.

6. Резултатите от интервенционалното лечение на болните с ПМИ, в сравнение с болните със СМИ, са значимо по-лоши по отношение на възстановяване на кръвотока в инфарктната артерия и финалния ангиографски резултат, водещи до усложнения, като ОЛСН и повишена болнична смъртност.

7. На базата на установените данни от настоящото проучване е изготвен алгоритъм за вътреболнична логистика, насочен към предоперативна стратификация на сърдечния риск, адекватно наблюдение в периоперативния период, своевременна реакция при диагностициране на коронарен инцидент в тясна колаборация между кардиологичен, хирургичен и реанимационен екип и провеждане на своевременно интервенционално лечение.

## **XI. ПРИНОСИ**

### **С научно-теоретичен характер**

1. За първи път у нас е извършено сравнително проучване и анализ на особеностите в изявата, протичането, терапията и изхода при пациенти с периперативен STEMI в сравнение със спонтанен STEMI.
2. За първи път у нас е проучен повишеният сърдечно-съдов риск при пациентите с периперативен STEMI, свързан с проведената хирургична интервенция и наличието на тежък анемичен синдром, което определя проблемите в провеждането на медикаментозното и интервенционално лечение на тези пациенти.
3. За първи път у нас са определени особеностите на интервенционалното и медикаментозното лечение на болни си периперативен STEMI и са анализирани резултатите от интервенционалното лечение на пациентите с ПМИ, в сравнение с резултатите при пациентите със СМИ.

### **С научно-приложен характер**

1. За първи път у нас е валидиран Revised Cardiac Risk Index – Lee (RCRI) за приложение в условия на спешната хирургия.
2. За първи път у нас е определена констелацията от количествени фактори с рисков и протективен характер, влияещи върху риска от летален изход на пациентите с периперативен и спонтанен STEMI.
3. За първи път у нас е създаден алгоритъм за оценка на периперативния риск от ОМИ, за осъществяване на болнична логистика от интердисциплинарен екип и интервенционално лечение на болните с остър инфаркт на миокарда след спешна несърдечна хирургия.

## ХІІ. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ПО ТЕМАТА

1. **Мартинов И.,** М. Миланова, Х. Димитров, С. Кернов, А. Шабан. Интервенционално лечение на остър коронарен синдром при пациенти, подложени на несърдечна хирургия. Спешна Медицина, 2014;18(2):131-138
2. **Мартинов И.,** Кардиогенен шок при остър коронарен синдром – инвазивно и хирургично поведение. Спешна Медицина, 2013;17(2):78-86
3. **Мартинов И.,** Периоперативен миокарден инфаркт – клинични особености и мултидисциплинарно лечение. Втори национален конгрес по спешна медицина. София 14-16.11.2019
4. **Мартинов И.,** М. Миланова, Х. Димитров, С. Кернов, А. Шабан. Интервенционално лечение на остър коронарен синдром при пациенти, подложени на несърдечна хирургия. XIV Национален конгрес по кардиология. Варна, 02-05.10.2014. Постер.
5. **Мартинов И.,** Особенности на периоперативния миокарден инфаркт с ST-елевация. VIII Български курс по коронарна физиология и физиология на некоронарните съдове. София, 21-22.11.2020. Презентация.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Оперативна дейност на УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов“ за периода 2010-2015 г.

Операции	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Общо
<b>Общо</b>	24 469	25 064	26 211	25 640	26 542	27 576	155 502
Малка	4 742	3 578	4 581	5 015	5 407	5 584	28 907
Средна	11 868	13 159	12 291	10 565	11 212	11 871	70 966
Голяма	6 776	7 134	8 133	8 001	7 276	7 594	44 914
Много голяма	1 076	1 184	1 197	2 059	2 647	2 527	10 690
Починали общо	460	461	403	409	483	572	2 788
Починали при големи и много големи операции	345	322	309	329	373	413	2 091
Спешни	17 521	17 839	18 535	18 212	19 276	20 705	112 088
Планови	6 948	7 225	7 676	7 428	7 266	6 871	43 414

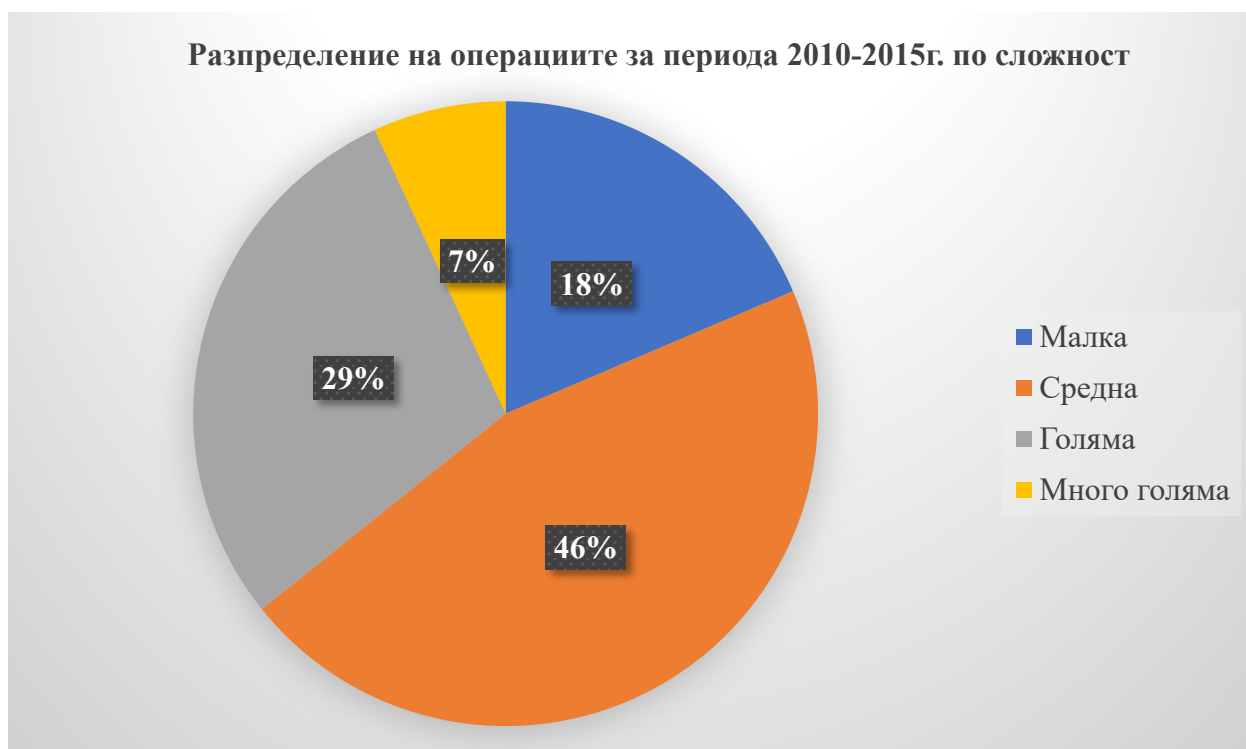
**Таблица 1. Общо извършени операции**

Операции	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Общо
<b>Общо над 18 години</b>	19 674	20 212	20 534	19 540	20 491	20 570	121 021
Малка	3 224	2 771	3 481	3 452	3 607	3 612	20 147
Средна	9 749	10 330	9 391	7 608	8 482	8 305	53 865
Голяма	5 699	6 082	6 731	6 788	6 130	6 423	37 853
от тях спешни	4 204	4 308	4 836	4 945	4 758	5 163	28 214
починали - общо	270	284	250	231	183	243	1 461
починали - спешни	263	276	243	226	172	234	1 414
Много голяма	997	1 021	923	1 692	2 272	2 230	9 135
от тях спешни	590	506	537	1 230	1 796	1 834	6 493
починали - общо	54	31	47	86	180	155	553
починали - спешни	42	23	44	68	160	144	481
Починали общо	434	453	391	392	470	555	2 695
Починали при големи и много големи операции	324	315	297	317	363	398	2014
Спешни	15 259	15 383	15 464	14 885	15 995	16 388	93 374
Планови	4 415	4 829	5 070	4 655	4 496	4 182	27 647

**Таблица 2. Извършени операции над 18 г.**

Операции	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Общо
	5 453	5 743	5 924	6 110	6 854	6 897	36 981
Малка	742	717	884	886	1 070	1 049	5 348
Средна	2 468	2 643	2 509	2 311	2 739	2 648	15 318
Голяма	1 745	1 889	2 083	2 181	2 071	2 281	12 250
от тях спешни	1 448	1 517	1 676	1 737	1 724	1 959	10 061
починали - общо	155	190	158	152	119	152	926
починали - спешни	152	186	155	148	114	145	900
Много голяма	496	489	445	732	974	919	4 055
от тях спешни	335	291	301	558	794	768	3 047
починали - общо	27	15	30	52	103	95	322
починали - спешни	23	12	29	43	95	89	291
Починали общо	253	294	243	255	286	354	1 685
Починали при големи и много големи операции	182	205	188	204	222	247	1 248
Спешни	4 357	4 543	4 683	4 868	5 573	5 778	29 802
Планови	1 096	1 200	1 241	1 242	1 281	1 119	7 179

Таблица 3. Извършени операции над 65 г.



Фигура 1.



**Фигура 2.**



**Видове хирургични диагнози и видове извършени операции в основната група:**

<b>Хирургична диагноза</b>	<b>Вид операция</b>
Фрактура дясна ТБС	Алопластика на дясна ТБС
Диабетна гангрена дясно ходило	Ексцизия, некректомия
Тромбоза на AV протеза за хемодиализа на дясно бедро	Ре-имплантация на AV протеза за диализа на дясно бедро
Механичен илеус	Експлоративна лапаротомия.
Вентрална херния	Пластика на вентрална херния
Ингвинална херния в дясно	Пластика на ингвинална херния в дясно
Пионефроза на десен бъбрек	Инсерция на Дабъл Джей
Гангрена на дясно стъпало	Ампутация II, III пръст
Варикозна язва на дясна подбедрица с масивно кървене	Некректомия
ХАНК IV ст.	Ампутация на лява подбедрица
Фрактура на дясна бедрена шийки	Алопластика на дясна ТБС
Възпаление на метатарзалните кости	Ексцизия, некректомия
Механичен илеус	Експлоративна лапаротомия. Лаваж
Фрактура лява ТБС	Алопластика на лява ТБС
Пертрохантерна фрактура в ляво	Екстензия
Остър холецистит	Холецистектомия
Механичен иктер	Експлоративна лапаротомия.
Фисура на кардиата. Мелена. Хематемеза	Ендоскопска хемостаза
Тумор на тестиса с некроза на скротума	Ревизия и дренаж на скротума
Гангрена на ляв крак	Ампутация на ляв крак на ниво бедро
Пертрохантерна фрактура в дясно	Открито наместване на фрактура с вътрешна фиксация
Фрактура на шийката на бедрената кост в ляво	Ендопротезиране на ТБС
Травма на ахилесовото сухожилие	Тендорафия. Операция след руптура на ахилесово сухожилие
Пертрохантерна фрактура	Алопластика на дясна ТБС
Остеоартрит	Перкутанна лумбална симпатекомия а модо Боас
ХАНК. Гангрена на двете пети	Ексцизия, екректомия
Перианална фистула	Операция на перианална фистула
Херния на коремна стена	Пластика херния коремна стена
Пертрохантерна фрактура на десен фемур	Алопластика на дясна ТБС
Дифузен перитонит. Перфорация на язва	Гастроентеро анастомоза. Лаваж
Язвена болест. Кървене от ГИТ	Ендоскопска хемостаза
Диабетна гангрена дясно ходило	Дезартикулация и резекция на I-ва метатарзална кост
Субтрохантерна фрактура в ляво	Открито наместване на фрактура с вътрешна фиксация
Диабетна гангрена на лява подбедрица	Ампутация на лява подбедрица
Критична исхемия на ляв крак	Ампутация на ляв крак на ниво бедро

**Таблица 4.**

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Атанасов П. Епидемиология и етиология на анемията при хоспитализирани по спешност болни на възраст над 80 години. УМБАЛСМ”Н.И. Пирогов”2015.
2. Кръстев П. Първична перкутанна коронарна ангиопластика при пациенти с ОМИ и едноклонова коронарна болест - сравнителна оценка според времето от началото на симптоматиката. УМБАЛ “Света Екатерина”2018.
3. Миланова М. Възможности за оптимизиране на алгоритмите на поведение при ОКС в звена за спешна медицинска помощ. Спешна медицина. 2014;18(2):95-102.
4. Миланова М. Клинична и инструментална оценка на сърдечния риск при несърдечна хирургия. Централна медицинска библиотека, Медицински университет - София2014.
5. П. Атанасов, Миланова М. Леталитет и придуржаващи заболявания у болни с анемия и без анемия на възраст над 80 години. Спешна медиц. 2015(2015):82–6.
6. Шипковенска Е., Л. Георгиева, Г. Генчев. Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства. София, Делфи 2002,2002. р. 121-38.
7. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv. 2010;3(2):131-42.
8. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of Perioperative Myocardial Infarction with Measurement of Cardiac Troponin I. New England Journal of Medicine. 1994;330(10):670-4.
9. Adesanya AO, de Lemos JA, Greilich NB, Whitten CW. Management of Perioperative Myocardial Infarction in Noncardiac Surgical Patients. Chest. 2006;130(2):584-96.
10. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM, French Society of A, Intensive C. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. Br J Anaesth. 2006;97(4):580-2.
11. Anderson ID EJ, Grocott M, et all. The Higher Risk General Surgical Patient: Towards Improved Care for a Forgotten Group. The Royal College of Surgeons of England and Department of Health Report on the Peri-operative Care of the Higher Risk General Surgical Patient. 2011.
12. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, et al. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. J Vasc Surg. 2013;57(1):242-53.
13. Armstrong A, Duncan B, Oliver MF, et al. Natural history of acute coronary heart attacks. A community study. British heart journal. 1972;34(1).
14. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. Ann Intern Med. 1993;118(7):504-10.
15. Attar R, Wester A, Koul S, Eggert S, Andell P. Peripheral artery disease and outcomes in patients with acute myocardial infarction. Open Heart. 2019;6(1):e001004.

16. Baber U, Mehran R, Sharma SK, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1569-77.
17. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial Infarction after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 1998;88(3):572-8.
18. Bassand J-P, Department of Cardiology UHJM, EA 3920, 25000 Besançon, France, Afzal R, et al. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;31(1):50-8.
19. Bauer SM, Cayne NS, Veith FJ. New developments in the preoperative evaluation and perioperative management of coronary artery disease in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2010;51(1):242-51.
20. Bench TJ, Parikh PB, Jeremias A, et al. The impact of previous revascularization on clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *The Journal of invasive cardiology*. 2013;25(4).
21. Beving H, Zhao C, Albåge A, T I. Abnormally high platelet activity after discontinuation of acetylsalicylic acid treatment. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996;7(1).
22. Biccard BM, Sigamani A, Chan MTV, et al. Effect of aspirin in vascular surgery in patients from a randomized clinical trial (POISE-2). *Br J Surg*. 2018;105(12):1591-7.
23. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(7):1071-7.
24. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2667-74.
25. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002;252(4):283-94.
26. Boersma E, Kertai MD, Schouten O, et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: Validation of the Lee cardiac risk index. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(10):1134-41.
27. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR, investigators Pt. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg*. 2005;41(4):602-9.
28. Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein DM, Sculpher MJ, Greenhalgh RM. The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) trials: randomised trials of EVAR versus standard therapy. *Health Technol Assess*. 2012;16(9):1-218.
29. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257(5):399-414.

30. Carroll K, Majeed A, Firth C, Gray J. Prevalence and management of coronary heart disease in primary care: population-based cross-sectional study using a disease register. *Journal of Public Health*. 2003;25(1):29-35.
31. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth*. 2007;99(3):316-28.
32. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, Sciannameo F, Audisio RA. Elective sigmoid colectomy for diverticular disease. Laparoscopic vs open surgery: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2012;14(6):671-83.
33. Cohen MC, Aretz TH. Histological Analysis of Coronary Artery Lesions in Fatal Postoperative Myocardial Infarction. *Cardiovascular Pathology*. 1999;8(3):133-9.
34. Cohn SL, Fernandez Ros N. Comparison of 4 Cardiac Risk Calculators in Predicting Postoperative Cardiac Complications After Noncardiac Operations. *Am J Cardiol*. 2018;121(1):125-30.
35. Collins R. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet*. 1990;336(8707):65-71.
36. Cretu DE, Udroi CA, Stoicescu CI, Tatu-Chitoui G, Vinereanu D. Predictors of in-Hospital Mortality of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Interventional Treatment. An Analysis of Data from the RO-STEMI Registry. *Maedica (Buchar)*. 2015;10(4):295-303.
37. Cutlip DE, Pinto DS. Extracranial carotid disease revascularization. *Circulation*. 2012;126(22):2636-44.
38. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *International Journal of Cardiology*. 1996;57(1):37-44.
39. De Martino RR, Brooke BS, Robinson W, et al. Designation as "unfit for open repair" is associated with poor outcomes after endovascular aortic aneurysm repair. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(5):575-81.
40. Desai H, Aronow WS, Ahn C, et al. Incidence of perioperative myocardial infarction and of 2-year mortality in 577 elderly patients undergoing noncardiac vascular surgery treated with and without statins. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51(2):149-51.
41. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med*. 1986;146(11):2131-4.

42. Devereaux PJ. Characteristics and Short-Term Prognosis of Perioperative Myocardial Infarction in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(8):523-.
43. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):523-8.
44. Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Gordon F Tomaselli. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume - 9780323462990* | Elsevier Health Student and Practitioner Medical Books, ebooks and journals: Elsevier; 27 Feb 2018 [Available from: <https://www.eu.elsevierhealth.com/braunwalds-heart-disease-a-textbook-of-cardiovascular-medicine-single-volume-9780323462990.html>].
45. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32.
46. Duceppe MO, Carrillo C, Huang H. Draft Genome Sequence of *Listeria monocytogenes* Strain ATCC 7644. *Genome Announc*. 2017;5(38).
47. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39(5):967-75; discussion 75-6.
48. Ellis SG, Hertzner NR, Young JR, Brener S. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77(12):1126-8.
49. Fatah K, Beving H, Albåge A, Ivert T, Blombäck M. Acetylsalicylic acid may protect the patient by increasing fibrin gel porosity. Is withdrawing of treatment harmful to the patient? *European Heart Journal*. 1996;17(9):1362-6.
50. Ferguson TB, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A decade of change—risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Elsevier BV; 2002. p. 480-9.
51. Filipovic M, Jeger R, Probst C. Heart rate variability and cardiac troponin i are incremental and independent predictors of 1-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *ACC Current Journal Review*. 2004;13(3):12-.
52. Filipovic M, Jeger R, Probst C, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(10):1767-76.
53. Fleischmann KE, Goldman L, Young B, Lee TH. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *The American Journal of Medicine*. 2003;115(7):515-20.

54. Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH. Postoperative myocardial ischemia: Etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? *Journal of Clinical Anesthesia*. 1995;7(2):97-102.
55. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Population Trends in Percutaneous Coronary Intervention. 20-Year Results From the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). 2013;61(12):1222-30.
56. Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, et al. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *Eur Heart J*. 2014;35(15):979-88.
57. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):937-54.
58. Garberich RF, Traverse JH, Claussen MT, et al. ST-elevation myocardial infarction diagnosed after hospital admission. *Circulation*. 2014;129(11):1225-32.
59. Gitt AK, Herzzentrum Ludwigshafen MKB, Kardiologie + Institut f. Herzinfarktforschung Ludwigshafen, Ludwigshafen am Rhein, Germany, Bauer T, et al. Non-achievement of TIMI-3-flow results in significant increase in hospital mortality of primary PCI for STEMI and PCI for NSTEMI-ACS - findings of the Euro Heart survey PCI-registry. *European Heart Journal*. 2013;34(suppl\_1).
60. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Annals of surgery*. 2012;255(4).
61. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297(16):845-50.
62. Grailey K, Markar SR, Karthikesalingam A, Aboud R, Ziprin P, Faiz O. Laparoscopic versus open colorectal resection in the elderly population. *Surg Endosc*. 2013;27(1):19-30.
63. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):734-9.
64. Group PS, Devereaux PJ, Yang H, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-47.
65. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. *Atherosclerosis*. 2012;222(1):191-5.

66. Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):CD010108.
67. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011;124(4):381-7.
68. Hajar R. Evolution of Myocardial Infarction and its Biomarkers: A Historical Perspective. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association*. 2016;17(4).
69. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet*. 1999;354(9192):1757-62.
70. Her AY, Shin ES, Kim YH, Garg S, Jeong MH. The contribution of gender and age on early and late mortality following ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry with Registries. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(3):205-14.
71. Higham H, Sear JW, Sear YM, Kemp M, Hooper RJL, Foex P. Peri-operative troponin I concentration as a marker of long-term postoperative adverse cardiac outcomes ? A study in high-risk surgical patients. *Anaesthesia*. 2004;59(4):318-23.
72. Hindler K, Shaw AD, Samuels J, Fulton S, Collard CD, Riedel B. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology*. 2006;105(6):1260-72; quiz 89-90.
73. Hodgson JM, Stone GW, Lincoff AM, et al. Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting Stent Task Force. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(3):327-33.
74. Hoffmeister H, Heller W, Seipel L. Activation markers of coagulation and fibrinolysis: alterations and predictive value in acute coronary syndromes. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82 Suppl 1.
75. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, et al. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *European heart journal*. 2009;31(6):684-90.
76. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
77. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2017;39(2):119-77.

78. Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. Association Between Adoption of Evidence-Based Treatment and Survival for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2011;305(16):1677-84.
79. Jules-Elysee K, Urban MK, Urquhart B, Milman S. Troponin I as a Diagnostic Marker of a Perioperative Myocardial Infarction in the Orthopedic Population. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2001;13(8):556-60.
80. Karwowski J, Gierlotka M, Gąsior M, et al. Relationship Between Infarct Artery Location, Acute Total Coronary Occlusion, and Mortality in STEMI and NSTEMI Patients. *Polish archives of internal medicine*. 2017;127(6).
81. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: A prospective cohort study. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(12):1021-4.
82. Kikura M, Oikawa F, Yamamoto K, et al. Myocardial infarction and cerebrovascular accident following non-cardiac surgery: differences in postoperative temporal distribution and risk factors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(5):742-8.
83. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *The American journal of cardiology*. 1967;20(4).
84. Kirklin NKEBFHJ. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery* 4th Edition. 26th October 2012.
85. Konstantinou K, Tsioufis C, Koumelli A, et al. Hypertension and patients with acute coronary syndrome: Putting blood pressure levels into perspective. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(8):1135-43.
86. Kristensen SD, Knuuti J. New ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*. 2014;35(35):2344-5.
87. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(10):517-73.
88. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431.
89. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97(1).
90. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: Facts and perspectives. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2003;17(1):90-100.



91. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;119(22):2936-44.
92. Landesberg G, Mosseri M, Shatz V. Cardiac troponin after major vascular surgery: The role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *ACC Current Journal Review*. 2004;13(11):68-9.
93. Lau WC, Froehlich JB, Jewell ES, et al. Impact of adding aspirin to beta-blocker and statin in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(4):537-45.
94. Lee MH, Bang DW, Park BW, et al. Transradial versus transfemoral intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Korean transradial intervention registry of 1 285 patients. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(6):374-80.
95. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-9.
96. Lee TH, Thomas EJ, Ludwig LE, et al. Troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major noncardiac surgery. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77(12):1031-6.
97. Lestar M, Gunnarsson L, Lagerstrand L, Wiklund P, Odeberg-Werner S. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45 degrees Trendelenburg position. *Anesth Analg*. 2011;113(5):1069-75.
98. Levine GN, Dai X, Henry TD, et al. In-Hospital ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Improving Diagnosis, Triage, and Treatment. *JAMA Cardiology*. 2018;3(6):527-31.
99. Li H, Rha SW, Choi BG, et al. Transradial versus transfemoral intervention in ST-segment elevation myocardial infarction patients in Korean population. *Korean J Intern Med*. 2018;33(4):716-26.
100. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2004;291(17):2092-9.
101. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, Shen LG, Shi ZY, Li JH. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(4):576-90.
102. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
103. Lucreziotti S, Foroni C, Fiorentini C. Perioperative myocardial infarction in noncardiac surgery: the diagnostic and prognostic role of cardiac troponins. *Journal of Internal Medicine*. 2002;252(1):11-20.

104. Luo X, Li F, Hu H, et al. Anemia and perioperative mortality in non-cardiac surgery patients: a secondary analysis based on a single-center retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):112.
105. Mamidanna R, Burns EM, Bottle A, et al. Reduced risk of medical morbidity and mortality in patients selected for laparoscopic colorectal resection in England: a population-based study. *Arch Surg.* 2012;147(3):219-27.
106. Mangano DT. Perioperative Cardiac Morbidity. *Anesthesiology.* 1990;72(1):153-84.
107. Mangano DT. Beyond CK-MB. *Anesthesiology.* 1994;81(6):1317-20.
108. Mangano DT. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(1):1-6.
109. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of Perioperative Myocardial Ischemia with Cardiac Morbidity and Mortality in Men Undergoing Noncardiac Surgery. *New England Journal of Medicine.* 1990;323(26):1781-8.
110. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med.* 1996;335(23):1713-20.
111. Manning BJ, O'Brien N, Aravindan S, Cahill RA, McGreal G, Redmond HP. The effect of aspirin on blood loss and transfusion requirements in patients with femoral neck fractures. *Injury.* 2004;35(2):121-4.
112. Mateus PS, Ferreira C, Ferreira A, Moreira JI, on behalf of Pro ACSProACS. Effect of admission cholesterol levels on acute coronary syndromes' outcome. *European Heart Journal.* 2013;34(suppl\_1).
113. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004;364(9444):1519-21.
114. Morrow DA, Fang JC, Fintel DJ, et al. Evolution of Critical Care Cardiology: Transformation of the Cardiovascular Intensive Care Unit and the Emerging Need for New Medical Staffing and Training Models. *Circulation.* 2012;126(11):1408-28.
115. Motivala AA, Tamhane U, Ramanath VS, et al. A prior myocardial infarction: how does it affect management and outcomes in recurrent acute coronary syndromes? *Clin Cardiol.* 2008;31(12):590-6.
116. Murr MM, Martin T, Haines K, et al. A state-wide review of contemporary outcomes of gastric bypass in Florida: does provider volume impact outcomes? *Ann Surg.* 2007;245(5):699-706.
117. Nallamotheu BK, Gurm HS, Ting HH, et al. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA.* 2011;306(12):1338-43.

118. Naughton C, Feneck RO. The impact of age on 6-month survival in patients with cardiovascular risk factors undergoing elective non-cardiac surgery. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(5):768-76.
119. Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(2):116-24.
120. Neal J, Richmond M. Sensitivity and Specificity as Guides to Clinical Decision Making. *Journal of emergency medical services*. 12.1.17;42(12).
121. Nguyen NT, Wolfe BM. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg*. 2005;241(2):219-26.
122. Nuttall GA, Santrach PJ, Oliver WC, Jr., et al. The predictors of red cell transfusions in total hip arthroplasties. *Transfusion*. 1996;36(2):144-9.
123. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):2088-92.
124. Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1061-4; discussion 4-5.
125. Parashar A, Agarwal S, Faza N, et al. CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF PATIENTS UNDERGOING PERCUTANEOUS INTERVENTION FOR PERI-OPERATIVE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER NON-CARDIAC SURGERY AT A HIGH VOLUME TERTIARY CARE CENTER. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):A1858-A.
126. Parashar A, Agarwal S, Krishnaswamy A, et al. Percutaneous Intervention for Myocardial Infarction After Noncardiac Surgery: Patient Characteristics and Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):329-38.
127. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. Correlation of location of acute myocardial infarct after noncardiac vascular surgery with preoperative dobutamine echocardiographic findings. *The American Journal of Cardiology*. 2001;88(12):1413-4.
128. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al. A Clinical Randomized Trial to Evaluate the Safety of a Noninvasive Approach in High-Risk Patients Undergoing Major Vascular Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(17):1763-9.
129. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;93(1):9-20.
130. Priebe HJ. Perioperative myocardial infarction—aetiology and prevention. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;95(1):3-19.
131. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of Blood Transfusion and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2004;292(13):1555-62.

132. Riley RF, Newby LK, Don CW, et al. Guidelines-based treatment of anaemic STEMI patients: practice patterns and effects on in-hospital mortality: a retrospective analysis from the NCDR. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(1):35-43.
133. Rollando D, Puggioni E, Robotti S, et al. Symptom onset-to-balloon time and mortality in the first seven years after STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2012;98(23):1738-42.
134. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention*. 2014;10(1):38-46.
135. Ryan L, Rodseth RN, Biccard BM. The treatment of perioperative myocardial infarctions following noncardiac surgery. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2012;18(2):86-93.
136. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111(16):2042-9.
137. Sandhu JS, Ng CK, Gonzalez RR, Kaplan SA, Te AE. Photosensitive laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. *J Endourol*. 2005;19(10):1196-8.
138. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. 2018;379(22):2097-107.
139. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):961-72.
140. Shen L, Shah BR, Nam A, et al. Implications of prior myocardial infarction for patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;167(6):840-5.
141. Sim YE, Wee HE, Ang AL, Ranjakunalan N, Ong BC, Abdullah HR. Prevalence of preoperative anemia, abnormal mean corpuscular volume and red cell distribution width among surgical patients in Singapore, and their influence on one year mortality. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182543.
142. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2409-17.
143. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2004;109(4):494-9.
144. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):226-35.
145. Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(3):453-63.

146. Tendera M, Aboyans V, Bartelink L, et al. [ESC guidelines for the treatment and diagnosis of peripheral artery disease. Guideline includes extracranial carotid artery, vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40 Suppl 1:5-60.
147. Thurston A. V., Briant SI. Aspirin and post-prostatectomy haemorrhage. *British journal of urology.* 1993;71(5).
148. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart.* 2018.
149. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European heart journal.* 2018;40(3):237-69.
150. Thygesen K. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21(18):1502-13.
151. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(11):997-1009.
152. Wang CL, Qu G, Xu HW. The short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(3):309-20.
153. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet.* 2008;372(9633):139-44.
154. Wester A, Attar R, Mohammad MA, et al. Impact of Baseline Anemia in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prespecified Analysis From the VALIDATE-SWEDEHEART Trial. *Journal of the American Heart Association.* 2019;8(16).
155. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European heart journal.* 2009;31(8):943-57.
156. Wilcox T, Smilowitz NR, Xia Y, Beckman JA, Berger JS. Cardiovascular Risk Factors and Perioperative Myocardial Infarction , After Non-Cardiac Surgery. *The Canadian journal of cardiology.* 2020.
157. Wilkinson K. An age-old problem: care of older people undergoing surgery. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011;72(3):126-7.
158. Wirthlin DJ, Cambria RP. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40(5):453-68.
159. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2007;297(22):2481-8.

160. Hosseiny AD, Moloji S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. 2016.
161. Lindblad B, DB, Persson NH, Takolander R. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. 1993.
162. Windecker S, Latib A, Kedhi E, et al. Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910021>. 2020.
163. Ye Z, Lu H, Li L. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Is a Risk Factor for In-Hospital Mortality in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: A Hospital-Based Survey. *BioMed Research International*. 2018;2018.
164. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* (London, England). 1999;353(9146):9-13.
165. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* (London, England). 1999;353(9169):2001-7.
166. Abtahian F, Olenchock B, Ou F-S, et al. Effect of prior stroke on the use of evidence-based therapies and in-hospital outcomes in patients with myocardial infarction (from the NCDR ACTION GWTG registry). *The American journal of cardiology*. 2011;107(10):1441-6.
167. Alidoosti M, Salarifar M, Zeinali A, Kassaian S, Dehkordi M, Fatollahi M. Short- and long-term outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with low, intermediate and high ejection fraction. *Cardiovasc J Afr*. 2008;19(1):17-21.
168. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003;349(8):733-42.
169. Andersson C, Shilane D, Go AS, et al.  $\beta$ -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):247-52.
170. Angerås O, Haraldsson I, Redfors B, et al. Impact of Thrombus Aspiration on Mortality, Stent Thrombosis, and Stroke in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Report From the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(1):e007680.
171. Anjum I, Khan MA, Aadil M, Faraz A, Farooqui M, Hashmi A. Transradial vs. Transfemoral Approach in Cardiac Catheterization: A Literature Review. *Cureus*.9(6).
172. Ardeshiri M, Salehi N, Nasiri-Ahmadabadi M, et al. Association between blood glucose level and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Indian heart journal*. 2013;65(2):234-5.

173. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2013;368(15):1379-87.
174. Armstrong PW, Westerhout CM, Van de Werf F, et al. Refining clinical trial composite outcomes: an application to the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic-3 (ASSENT-3) trial. *American heart journal*. 2011;161(5):848-54.
175. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *Journal of internal medicine*. 2014;276(6):618-32.
176. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, et al. Emergency department bypass for ST-Segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation*. 2013;128(4):352-9.
177. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9678):1849-60.
178. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-81.
179. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9493):1267-78.
180. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *Jama*. 2012;308(13):1340-9.
181. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(2):101-6.
182. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *The American journal of cardiology*. 2005;95(1):100-1.
183. Bhatt DL, Hulot JS, Moliterno DJ, Harrington RA. Antiplatelet and anticoagulation therapy for acute coronary syndromes. *Circulation research*. 2014;114(12):1929-43.
184. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European heart journal*. 2006;27(7):779-88.
185. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2015;372(19):1791-800.
186. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4.

187. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126(2):461-9.
188. Bugiardini R, Cenko E, Ricci B, et al. Comparison of Early Versus Delayed Oral  $\beta$  Blockers in Acute Coronary Syndromes and Effect on Outcomes. *The American journal of cardiology*. 2016;117(5):760-7.
189. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015;372(25):2387-97.
190. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004;350(15):1495-504.
191. Capra V, Bäck M, Angiolillo DJ, Cattaneo M, Sakariassen KS. Impact of vascular thromboxane prostanoid receptor activation on hemostasis, thrombosis, oxidative stress, and inflammation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(2):126-37.
192. Cediël G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(8):616-22.
193. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome--a meta-analysis of randomized trials. *International journal of cardiology*. 2013;168(2):915-21.
194. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9497):1622-32.
195. Cheng S, Morrow DA, Sloan S, Antman EM, Sabatine MS. Predictors of initial nontherapeutic anticoagulation with unfractionated heparin in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(9):1195-202.
196. Coller BS.  $\alpha$ IIb $\beta$ 3: structure and function. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13 Suppl 1(Suppl 1):S17-S25.
197. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
198. Costa F, Adamo M, Ariotti S, Navarese EP, Biondi-Zoccai G, Valgimigli M. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: Drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2015;201:179-81.
199. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(1):1-11.



200. Dai X, Bumgarner J, Spangler A, Meredith D, Smith SC, Stouffer GA. Acute ST-elevation myocardial infarction in patients hospitalized for noncardiac conditions. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000004.
201. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet (London, England).* 2001;357(9266):1385-90.
202. Dasari TW, Hamilton S, Chen AY, et al. Non-eligibility for reperfusion therapy in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: Contemporary insights from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *American heart journal.* 2016;172:1-8.
203. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *American heart journal.* 2010;160(1):80-7.e3.
204. Dinser L, Meisinger C, Amann U, et al. Peripheral arterial disease is associated with higher mortality in patients with incident acute myocardial infarction. *Eur J Intern Med.* 2018;51:46-52.
205. Farshid A, Allada C, Chandrasekhar J, et al. Shorter ischaemic time and improved survival with pre-hospital STEMI diagnosis and direct transfer for primary PCI. *Heart Lung Circ.* 2015;24(3):234-40.
206. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *European heart journal.* 2018;39(27):2540-5.
207. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal.* 2005;26(3):215-25.
208. Ford ES, Roger VL, Dunlay SM, Go AS, Rosamond WD. Challenges of ascertaining national trends in the incidence of coronary heart disease in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001097.
209. Fordyce CB, Al-Khalidi HR, Jollis JG, et al. Association of Rapid Care Process Implementation on Reperfusion Times Across Multiple ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Networks. *Circulation Cardiovascular interventions.* 2017;10(1).
210. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet (London, England).* 2003;362(9386):782-8.

211. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7200):1730-7.
212. Freisinger E, Malyar NM, Reinecke H. Peripheral artery disease is associated with high in-hospital mortality particularly in males with acute myocardial infarction in a nationwide real-world setting. *Vasa*. 2016;45(2):169-74.
213. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2013;369(17):1587-97.
214. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9976):1397-405.
215. Gili S, D'Ascenzo F, Lococo MF, et al. Impact of blood transfusion on in-hospital myocardial infarctions according to patterns of acute coronary syndrome: Insights from the BleeMACS registry. *Int J Cardiol*. 2016;221:364-70.
216. Girerd N, Collier T, Pocock S, et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *European heart journal*. 2015;36(34):2310-7.
217. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009;119(9):1211-9.
218. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(13):1431-41.
219. Gurbel PA, Kuliopulos A, Tantry US. G-protein-coupled receptors signaling pathways in new antiplatelet drug development. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(3):500-12.
220. Halkin A, Grines CL, Cox DA, et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1780-7.
221. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *European heart journal*. 2016;37(2):189-97.
222. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2003;91(6):655-60.

223. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkell MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016;133(20):1916-26.
224. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*. 1999;341(9):625-34.
225. Holmes DR, Jr., Bates ER, Kleiman NS, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(3):668-74.
226. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute cardiac care*. 2011;13(2):76-80.
227. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.
228. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy and clinical effect of out-of-hospital electrocardiography in the diagnosis of acute cardiac ischemia: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine*. 2001;37(5):461-70.
229. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *The New England journal of medicine*. 2015;372(15):1389-98.
230. Jolly SS, James S, Džavík V, et al. Thrombus Aspiration in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Meta-Analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation*. 2017;135(2):143-52.
231. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9775):1409-20.
232. Kang SH, Suh JW, Yoon CH, et al. Sex differences in management and mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry). *The American journal of cardiology*. 2012;109(6):787-93.
233. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2007;28(22):2706-13.
234. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2008;359(7):688-96.

235. Kaul P, Armstrong PW, Sookram S, Leung BK, Brass N, Welsh RC. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction. *American heart journal*. 2011;161(1):91-7.
236. Kayilioglu SI, Dinc T, Sozen I, Bostanoglu A, Cete M, Coskun F. Postoperative fluid management. *World J Crit Care Med*. 2015;4(3):192-201.
237. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9351):13-20.
238. Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10034):2199-206.
239. Kluger Y, Ben-Ishay O, Sartelli M, et al. World society of emergency surgery study group initiative on Timing of Acute Care Surgery classification (TACS). *World J Emerg Surg*. 2013. p. 17.
240. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995-2006. *Jama*. 2009;302(7):767-73.
241. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *The American journal of cardiology*. 2015;115(3):303-6.
242. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-100.
243. Lindholm D, Sarno G, Erlinge D, et al. Combined association of key risk factors on ischaemic outcomes and bleeding in patients with myocardial infarction. *Heart*. 2019;105(15):1175-81.
244. Malara A, Balduini A. Blood platelet production and morphology. *Thrombosis research*. 2012;129(3):241-4.
245. Maluenda G, Lemesle G, Collins SD, et al. The clinical significance of hematocrit values before and after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2009;158(6):1024-30.
246. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American journal of medicine*. 2011;124(1):40-7.
247. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2010;363(10):930-42.
248. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *International journal of epidemiology*. 2011;40(1):139-46.

249. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369(10):901-9.
250. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(4):337-46.
251. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
252. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2012;366(1):54-63.
253. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *The American journal of cardiology*. 2003;92(7):824-6.
254. Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9973):1114-22.
255. Ndrepepa G, Schulz S, Keta D, et al. Bleeding after percutaneous coronary intervention with Bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality. *The American journal of cardiology*. 2010;105(2):163-7.
256. Newman JD, Shimbo D, Baggett C, et al. Trends in Myocardial Infarction Rates and Case Fatality by Anatomical Location In Four US Communities, 1987-2008 (From the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol*. 2013;112(11):1714-9.
257. Nguyen JT, Berger AK, Duval S, Luepker RV. Gender disparity in cardiac procedures and medication use for acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2008;155(5):862-8.
258. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine*. 2004;116(4):253-62.
259. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR, et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S422-65.
260. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.
261. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001;344(22):1651-8.

262. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2008;25(4):205-9.
263. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2101-8.
264. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *The New England journal of medicine*. 1992;327(10):669-77.
265. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine*. 2003;349(20):1893-906.
266. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(3):634-40.
267. Picariello C, Lazzeri C, Attanà P, Chiostrì M, Gensini GF, Valente S. The impact of hypertension on patients with acute coronary syndromes. *Int J Hypertens*. 2011;2011:563657- .
268. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124(23):2512-21.
269. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003;348(14):1309-21.
270. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine*. 1999;341(10):709-17.
271. Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*. 2012;308(10):998-1006.
272. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *Jama*. 2012;308(8):777-87.
273. Randi ML, Bertozzi I, Santarossa C, et al. Prevalence and Causes of Anemia in Hospitalized Patients: Impact on Diseases Outcome. *J Clin Med*. 2020;9(4).

274. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *European heart journal*. 2016;37(1):24-34.
275. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(3):267-315.
276. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):2481-9.
277. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation*. 2012;125(15):1848-57.
278. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Interaction of von Willebrand factor with platelets and the vessel wall. *Hamostaseologie*. 2015;35(3):211-24.
279. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10016):357-66.
280. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9852):1482-90.
281. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;376(18):1713-22.
282. Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Contemporary use of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: insights from Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2016;2(1):5-12.
283. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, et al. Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *European heart journal*. 2010;31(21):2614-24.
284. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(13):1711-8.

285. Sederholm Lawesson S, Alfredsson J, Szummer K, Fredrikson M, Swahn E. Prevalence and prognostic impact of chronic kidney disease in STEMI from a gender perspective: data from the SWEDEHEART register, a large Swedish prospective cohort. *BMJ Open*. 2015;5(6):e008188.
286. Shah AS, McAllister DA, Mills R, et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *The American journal of medicine*. 2015;128(5):493-501.e3.
287. Showkathali R, Natarajan A. Antiplatelet and antithrombin strategies in acute coronary syndrome: state-of-the-art review. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(3):239-49.
288. Siha H, Das D, Fu Y, et al. Baseline Q waves as a prognostic modulator in patients with ST-segment elevation: insights from the PLATO trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(10):1135-42.
289. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e553.
290. Singh S, Bahekar A, Molnar J, Khosla S, Arora R. Adjunctive low molecular weight heparin during fibrinolytic therapy in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized control trials. *Clinical cardiology*. 2009;32(7):358-64.
291. Squire BT, Tamayo-Sarver JH, Rashi P, Koenig W, Niemann JT. Effect of prehospital cardiac catheterization lab activation on door-to-balloon time, mortality, and false-positive activation. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors*. 2014;18(1):1-8.
292. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33(20):2569-619.
293. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2002;346(13):957-66.
294. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2008;358(21):2218-30.
295. Stowens JC, Sonnad SS, Rosenbaum RA. Using EMS Dispatch to Trigger STEMI Alerts Decreases Door-to-Balloon Times. *The western journal of emergency medicine*. 2015;16(3):472-80.
296. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001445-e.
297. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of



evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *European heart journal*. 2017;38(41):3056-65.

298. Tello-Montoliu A, Jover E, Rivera J, Valdés M, Angiolillo DJ, Marín F. New perspectives in antiplatelet therapy. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(3):406-27.

299. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *Jama*. 2010;304(7):763-71.

300. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2012;33(20):2551-67.

301. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2007;28(20):2525-38.

302. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.

303. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90(1):583-612.

304. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2018;39(3):213-60.

305. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(11):997-1009.

306. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion. *European heart journal*. 2014;35(37):2510-5.

307. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(5):Cd005351.

308. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1045-57.

309. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *Jama*. 2011;305(24):2540-7.

310. Wang TY, Zhang M, Fu Y, et al. Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing diagnostic angiography. *American heart journal*. 2009;157(4):716-23.

311. Welch TD, Yang EH, Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Current problems in cardiology*. 2012;37(7):237-310.
312. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Annals of internal medicine*. 2010;152(9):590-600.
313. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *European heart journal*. 2003;24(1):94-104.
314. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
315. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007;357(20):2001-15.
316. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-65.
317. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2000;342(3):145-53.
318. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England journal of medicine*. 2011;364(1):11-21.
319. Zhou M, Liu J, Hao Y, et al. Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):147-.
320. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1999;341(19):1413-9.
321. Botto F. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery(MINS). *Open Access Dissertations and Theses Open Dissertations and Theses*. 2012.
322. Hallqvist L, Linn.Hallqvist@sll.se, Granath F, Bell M. Myocardial infarction after noncardiac surgery in Sweden: a national, retrospective observational cohort study. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;0(0).
323. WHO I. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation: WHO; 2006.