МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

„НАЦИОНАЛНА КАРДИОЛОГИЧНА БОЛНИЦА“, СОФИЯ

КЛИНИКА ПО КАРДИОЛОГИЯ

д-р Александър Александров

ПЕРКУТАННИ КОРОНАРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ НАД 80 ГОДИНИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

ПРОФ. Д-Р ЕЛИНА ТРЕНДАФИЛОВА, ДМ

СОФИЯ, 2026 г.

Дисертационният труд е представен в 263 стандартни страници и е онагледен с 46 фигури и 46 таблици. Библиографията съдържа 215 литературни източника, от които 16 на кирилица и 199 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и одобрен за публична защита на заседание на Първичното звено от 10.09.2026 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на **……** в зала на МБАЛ НКБ, София, ул. Коньовица 65.

Съгласно „Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности“ в МБАЛ НКБ ЕАД, София и въз основа на заповед на изпълнителния директор на НКБ е избрано научно жури в състав:

Председател:

Проф. д-р Борислав Георгиев, дм – вътрешен член

Членове:

Проф. д-р Диана Трендафилова, дм – външен член

Проф. д-р Николай Рунев, дм – външен член

Проф. д-р Валери Гелев, дм – външен член

Доц. д-р Илиана Петрова, дм – вътрешен член

Резервни членове:

Проф. д-р Арман Постаджиян, дм – външен член

Доц. д-р Елисавета Левунлиева, дм – вътрешен член

Материалите по защитата са на разположение в Отдел „Научна и учебна работа и информационно осигуряване“ към НКБ и са публикувани на интернет страницата на МБАЛ НКБ ЕАД, София.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения 4
I. Въведение 6
II. Изводи от обзора на научната литература 6
III. Цел и задачи 6
IV. Материал и методи 8
V. Резултати 11
VI. Обсъждане 53
VII. Изводи 87
VIII. Приноси 89
IX. Публикации и участия в научни форуми 91
X. Благодарности 92

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ОКС	остър коронарен синдром
ИБС	исхемична болест на сърцето
ОМИ	остър миокарден инфаркт
STEMI	миокарден инфаркт със ST-елевация
NSTEMI	миокарден инфаркт без ST-елевация
НАП	нестабилна ангина пекторис
ПКИ	перкутанна коронарна интервенция
пПКИ	първична перкутанна коронарна интервенция
АКБ (CABG)	аорто-коронарна байпас хирургия
СКАГ	селективна коронарна ангиография
ЛКА	лява коронарна артерия
ДКА	дясна коронарна артерия
LAD	предна десцендентна артерия
LCx	обвиваща артерия (циркумфлекса)
LM	ствол на лявата коронарна артерия
ИСА	инфаркт-свързана артерия
CTO	хронична тотална оклузия
ISR	инстент рестеноза
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction (степен на кръвоток)
DES	медикамент-отделящ стент
DEB	медикамент-отделящ балон
POBA	обикновена балонна ангиопластика
NC балон	некомплайънтен балон
DAP	доза-площ произведение
IVL	интраваскуларна литотрипсия
DAPT	двойна антиагрегантна терапия
LVEF	левокамерна фракция на изтласкване
СН	сърдечна недостатъчност
CRP	С-реактивен протеин
eGFR	изчислена гломерулна филтрация
ХБЗ	хронично бъбречно заболяване
АХ	артериална хипертония
ЗД	захарен диабет
ДЛП	дислипидемия
ПМ	предсърдно мъждене
ПАБ	периферна артериална болест
МСБ	мозъчно-съдова болест
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events (рисков скор)
HR	hazard ratio (рисково отношение)
OR	odds ratio (отношение на шансовете)
CI	доверителен интервал
AUC	площ под ROC-кривата
C-индекс	конкордантен индекс (C-статистика на Harrell)
IQR	интерквартилен размах
FFR	фракционен резерв на кръвотока

СЗО	Световна здравна организация
НСИ	Национален статистически институт

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Демографското остаряване е един от определящите процеси на съвременното развитие на населението. Средната продължителност на живота нараства, а с нея и делът на хората в напреднала и старческа възраст. Актуалните данни за България онагледяват тези тенденции в особено изразена степен — населението на страната е сред най-бързо застаряващите в Европа. Тази демографска реалност поставя пред кардиологията все по-голяма и клинично трудна група пациенти — октогенарианите.

Най-честата причина за смърт при възрастните е исхемичната болест на сърцето. Коронарната атеросклероза нараства с възрастта, а острият коронарен синдром (ОКС) при много възрастните протича по-често атипично, с по-тежка хемодинамична изява, по-сложна коронарна анатомия и на фона на изразена мултиморбидност и синдром на крехкото здраве. Едновременно с това именно тази възрастова група остава системно подпредставена в големите рандомизирани проучвания, което оставя значителна празнина между наличните доказателства и ежедневната клинична практика.

Перкутанните коронарни интервенции (ПКИ) промениха прогнозата на пациентите с ОКС. Развитието на техниката, на новите генерации стентове и на съвременната антитромбозна терапия направи инвазивното лечение приложимо и при пациенти, които доскоро се смятаха за твърде възрастни или твърде рискови за реваскуларизация. Въпреки това при октогенарианите остават открити редица въпроси — за реалната полза от интервенцията, за подбора на пациентите, за факторите, които определят дългосрочната прогноза, и за приложимостта на утвърдените рискови скали, разработени предимно върху по-млади популации.

Настоящата разработка проследява реална кохорта пациенти над 80 години с остър коронарен синдром, лекувани в единичен високоспециализиран център, съпоставя ги с по-млада референтна група и анализира вътреболничната и дългосрочната им прогноза, детерминантите на преживяемостта и процедурно-ангиографския им профил, като на тази основа предлага специфичен за много възрастните инструмент за рискова стратификация.

II. ИЗВОДИ ОТ ОБЗОРА НА НАУЧНАТА ЛИТЕРАТУРА

Обзорът на литературата очертава специфичния клиничен контекст на острия коронарен синдром при много възрастните пациенти — на фона на мултиморбидност, синдром на крехкото здраве, полифармация и когнитивни нарушения — както и натрупващите се данни за ползата и рисковете от инвазивното лечение в тази възрастова група.

РЕШЕНИ ВЪПРОСИ

1. Честотата на острия коронарен синдром и на неговите тежки форми нараства с възрастта; октогенарианите са бързо растяща част от коронарните пациенти.

2. Много възрастните пациенти имат по-неблагоприятна ранна и отдалечена прогноза, по-тежка клинична изява и по-сложна коронарна анатомия от по-младите.

3. Синдромът на крехкото здраве, мултиморбидността, намалената левокамерна функция, системното възпаление и хранителният дефицит са установени неблагоприятни прогностични фактори при възрастните.

4. При STEMI първичната ПКИ е утвърден животоспасяващ стандарт независимо от възрастта; при NSTEMI рандомизирани данни (After Eighty) подкрепят инвазивната спрямо консервативната стратегия и при много възрастните.

5. Скорът GRACE е валидиран и широко приложим инструмент за оценка на риска при ОКС, включващ възрастта като съществен компонент.

НЕРЕШЕНИ ВЪПРОСИ

1. Липсват достатъчно данни за реалната практика — за характеристиките, лечението и отдалечените резултати на октогенарианите с ОКС в българска пациентна популация.

2. Остава неизяснено кои фактори определят отдалечената прогноза именно при пациентите над 80 години и доколко тя се различава от тази при по-младите.

3. Не е установено доколко утвърдените рискови скали, и в частност GRACE, запазват прогностичната си стойност за отдалечения изход при много възрастните.

4. Реалната полза от реваскуларизацията при много възрастните е трудна за оценка поради подбора на пациентите по индикация; размерът ѝ и правилният подбор остават обект на дебат.

5. Липсва специфичен за много възрастните инструмент за рискова стратификация, насочен към отдалечената прогноза и приложим още при приемането.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Да се характеризират и проследят пациенти на възраст над 80 години с остър коронарен синдром (със и без елевация на ST-сегмента), лекувани с оптимална медикаментозна терапия и интервенционално лечение съгласно международните методични указания и вътрешните протоколи на единичен високоспециализиран център,

като се оцени ефектът от предприетата интервенционална реваскуларизация върху вътреболничната и дългосрочната прогноза, преживяемостта и смъртността.

Задачи

За постигане на така формулираната цел си поставихме следните задачи:

1. Въз основа на дефинирани клинични и инструментални включващи и изключващи критерии да се селектира група пациенти на възраст над 80 години, лекувани за ОКС със и без ST-елевация в Клиниката по кардиология и Отделението по спешна кардиология на Национална кардиологична болница – София за периода 01.01.2016 – 31.12.2018 г., както и сравнителна група пациенти на възраст 65–79 години (2017 г.).

2. Да се анализира проведеното лечение в острия период в контекста на демографските особености на пациентите, установената коронарна анатомия, настъпилите усложнения по време на болничната фаза и след нея, проведените допълнителни терапевтични вмешателства и постигнатия ранен терапевтичен ефект.

3. Да се осъществи сравнителен анализ между пациентите над 80 години и тези на възраст 65–79 години по отношение на вътреболничната и отдалечената прогноза.

4. Да се оцени преживяемостта при пациентите над 80 години във формираните подгрупи (STEMI/NSTEMI; с проведена ПКИ/без ПКИ), както и показателите за смъртност и времето до настъпването ѝ.

5. Да се анализират показателите за смъртност и честотата на нежеланите събития в двата времеви периода на проследяване – вътреболничен и отдалечен.

6. Да се анализират специфичните процедурни показатели на коронарните интервенции в отделните подгрупи.

7. Да се изработи рисков модел за вътреболнична и отдалечена прогноза при ПКИ на пациенти над 80 години.

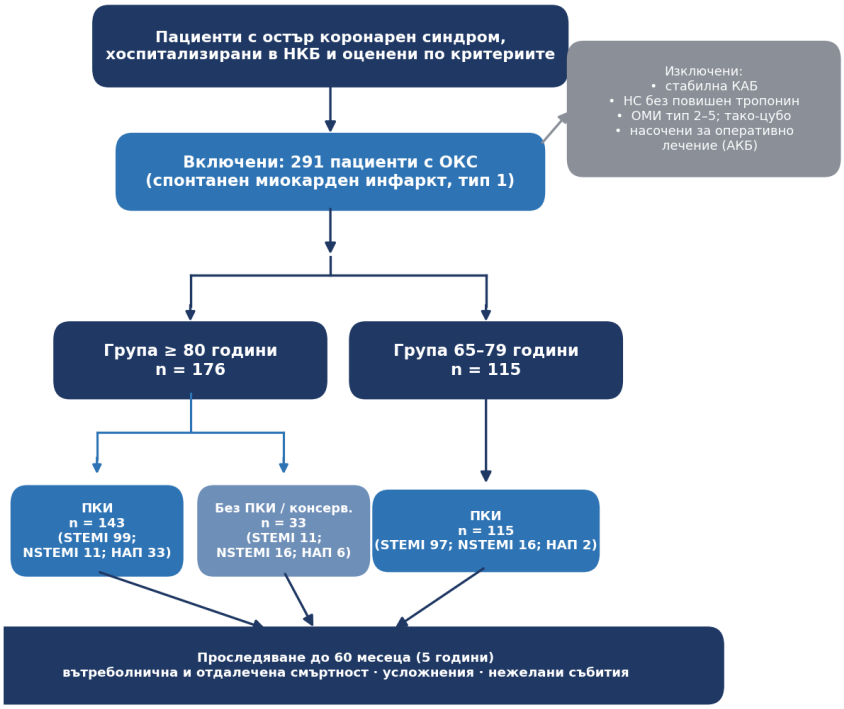
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Дизайн на проучването и популация

Проучването е ретроспективно, обсервационно, кохортно, проведено в единичен високоспециализиран център — Национална кардиологична болница, София. С помощта на болничната информационна система бяха ретроспективно издирени всички последователни пациенти, хоспитализирани с остър коронарен синдром, отговарящи на предварително дефинираните критерии. Основната изследвана група включва пациентите на възраст над 80 години с ОКС за периода 01.01.2016 – 31.12.2018 г. (n = 176), а като

сравнителна група служат пациентите на възраст 65–79 години за едногодишен период (2017 г.; n = 115). Общо в анализа са включени 291 пациенти. Проследяването на отдалечения изход обхваща период до 60 месеца (5 години) от индексното събитие.

Пациентите бяха разделени според възрастта (над 80 години спрямо 65–79 години), според вида на острия коронарен синдром (със и без елевация на ST-сегмента), а при пациентите над 80 години — и според проведеното поведение (инвазивно с ПКИ спрямо консервативно). Формирането на групите е представено на Фигура 1.



Фигура 1. Формиране на изследваните групи (диаграма на подбора на пациентите).

Критерии за включване и изключване

Острият коронарен синдром беше дефиниран съгласно Четвъртата универсална дефиниция на миокардния инфаркт като STEMI, NSTEMI или нестабилна стенокардия. Във включващите критерии влизаха всички последователни пациенти от съответните възрастови групи с ОКС, при които е проведена селективна коронарна ангиография. Беше включен само миокарден инфаркт тип 1 (спонтанен), свързан с руптура на атеросклеротична плака и образуване на вътресъдов тромб.

Изключващи критерии бяха: стабилна коронарна артериална болест; нестабилна стенокардия без повишени маркери за прясна миокардна некроза; миокарден инфаркт тип 2–5; синдром на тако-цубо; вече включен пациент; както и пациенти, насочени за оперативна реваскуларизация в условия на миокарден инфаркт.

Данни, инвазивна оценка и проследяване

За всеки пациент бяха регистрирани базовите демографски показатели, класическите сърдечно-съдови рискови фактори, предходната сърдечна анамнеза, придружаващите заболявания, домашната терапия и клиничната изява. При постъпване бяха снети пълен кръвен и биохимичен профил, включително сърдечен тропонин, С-реактивен протеин (CRP), хемоглобин, серумен албумин и показатели за бъбречна функция (креатинин, eGFR). Проведена беше трансторакална ехокардиография с оценка на левокамерната систолна функция (LVEF) и на митралната регургитация.

Пациентите стандартно получаваха селективна коронарна ангиография и последваща интервенция през радиален или феморален достъп. Регистрирани бяха виновната артерия, броят и локализацията на значимите стенози, наличието на тромбоза, коронарна тортуозност, калциноза и хронична тотална оклузия, приложените процедурни техники, броят и общата дължина на стентовете, както и постигнатият финален коронарен кръвоток по TIMI и наличието на пълна реваскуларизация. За значими се приемаха стеснения над 70% (над 50% за ствола на ЛКА). Дефинирани и регистрирани бяха вътреболничните усложнения (клас по Killip, de novo/влошена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, ритъмни и проводни нарушения, механични усложнения, интубация, хемодиализа, кървене по GUSTO, контраст-индуцирано остро бъбречно увреждане, исхемичен инсулт).

Основните изучавани изходи са вътреболничната смъртност и отдалечената смъртност по всякаква причина, както и времето до настъпване на смъртта. Отдалеченият витален статус беше установен чрез телефонно интервю, амбулаторни и болнични прегледи, болничната информационна система и данните на НОИ и ЕСГРАОН. Проследени бяха и нежеланите сърдечно-съдови събития — нова хоспитализация по повод ОКС, нова реваскуларизация, нов миокарден инфаркт и нов исхемичен инсулт.

Статистически методи

Непрекъснатите променливи са представени чрез медиана и интерквартилен размах, категорийните — чрез честоти и проценти. Използвани бяха тестът на Mann–Whitney, хи-квадрат тестът и точният тест на Fisher. Отдалечената преживяемост беше анализирана по метода на Kaplan–Meier (с 1-, 3- и 5-годишни точки, медиана и log-rank тест), а връзката на показателите със смъртността — чрез регресия на пропорционалните рискове на Cox (HR с 95% CI). За вътреболничната смъртност беше приложена мултивариантна логистична регресия, а за отдалечената — мултивариантна Cox регресия, с предварителен подбор на предикторите по едномерна значимост и клинична относимост и съобразяване с броя събития. Дискриминацията беше оценена чрез C-индекс и AUC, с вътрешна валидация чрез бутстрап (корекция за оптимизъм). Добавената стойност спрямо GRACE беше оценена чрез сравнение на дискриминацията и тест на съотношението на правдоподобието. Всички

анализи са проведени двустранно, при ниво на значимост $p < 0.05$, с IBM SPSS Statistics, версия 19.

Извеждане на точковия рисков скор SOFIA-ACS

Точковият рисков скор беше изведен от регресионните коефициенти на модела на Cox за отдалечената смъртност. Всеки коефициент беше преобразуван в цяло число чрез разделяне на обща референтна константа и закръгляне, при което се получава сумарен точков сбор. Индивидуалната прогнозирана преживяемост се изчислява от базовата функция на преживяемост (по метода на Breslow) по формулата $S(t \mid X) = S_0(t)^{\exp(LP)}$, където LP е линейният предиктор. Пациентите бяха разпределени в рискови групи по прагове на точковия сбор.

V. РЕЗУЛТАТИ

Клинична изява при постъпване — сравнителен анализ по групи

В настоящия раздел се характеризира клиничната изява при постъпване в три сравнения: (1) пациенти на възраст ≥ 80 г. срещу < 80 г. в цялата кохорта; (2) STEMI срещу NSTEMI/нестабилна ангина (NSTEMI/UA) в цялата кохорта; и (3) пациенти с NSTEMI/UA на възраст ≥ 80 г. срещу < 80 г. Разделението STEMI/NSTEMI/UA е направено по индикацията за интервенция (STEMI n=207; NSTEMI n=43; UA n=41). Категорийните показатели са сравнени с χ^2 или точен тест на Fisher, а количествените — с t-тест или тест на Mann–Whitney според разпределението.

1. Възрастово сравнение: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

По-възрастните пациенти постъпват с достоверно по-тежка клинична картина. При тях е по-висок делът на предсърдно мъждене (27.4% срещу 14.8%, p=0.012), съответно по-нисък дял синусов ритъм (69.9% срещу 81.7%, p=0.023), и достоверно по-тежка сърдечна недостатъчност по Killip (Killip > I: 49.3% срещу 31.3%, p=0.006). Систолното и диастолното артериално налягане при постъпване са по-ниски (p=0.020 и p=0.023). Кардиогенният шок е близо два пъти по-чест при възрастните, на границата на достоверността (11.9% срещу 5.2%, p=0.054). Интересно, вегетативната симптоматика е по-рядка при възрастните (37.4% срещу 49.6%, p=0.041), което е в съответствие с известната атипична изява на ОКС в напреднала възраст.

Таблица 2. Клинична изява при постъпване: ≥ 80 г. срещу < 80 г. (цяла кохорта)

Показател	≥ 80 г (n=176)	< 80 г (n=115)	p
Гръдна болка, n (%)	155/175 (88.6)	105/114 (92.1)	0.328
Продължителност на болката, h *	3.0 [1.0–8.0]	4.0 [2.0–6.8]	0.110
Задух, n (%)	65/174 (37.4)	30/114 (26.3)	0.051
Вегетативна симптоматика, n (%)	65/174 (37.4)	56/113 (49.6)	0.041

Показател	≥ 80 г (n=176)	< 80 г (n=115)	p
Систолно АН, mmHg *	135 [120–150]	140 [120–160]	0.020
Диастолно АН, mmHg *	80 [70–86]	80 [70–90]	0.023
Сърдечна честота, /min *	80 [67–98]	78 [64–90]	0.174
Синусов ритъм, n (%)	123/176 (69.9)	94/115 (81.7)	0.023
Предсърдно мъждене, n (%)	48/175 (27.4)	17/115 (14.8)	0.012
Кардиогенен шок, n (%)	21/176 (11.9)	6/115 (5.2)	0.054
ФИ на ЛК, % *	47 [38–56]	50 [45–56]	0.063
Кислородотерапия, n (%)	39/164 (23.8)	22/115 (19.1)	0.355
Killip I / II / III / IV, n	72/38/12/20	79/27/3/6	0.006
Killip > I, n (%)	70/142 (49.3)	36/115 (31.3)	0.006

2. Тип ОКС: STEMI срещу NSTEMI/UA

Пациентите със STEMI постъпват по-често с вегетативна симптоматика (50.2% срещу 22.0%, p<0.001) и по-често с кардиогенен шок (12.1% срещу 2.4%, p=0.010), както и с по-голяма продължителност на гръдната болка до постъпване. При NSTEMI/UA достоверно по-често се установява предсърдно мъждене (34.9% срещу 17.4%, p=0.001) и съответно по-рядко синусов ритъм (66.7% срещу 77.8%, p=0.049), което отразява по-възрастния и по-коморбиден профил на тази подгрупа. Артериалното налягане, сърдечната честота и фракцията на изтласкване не се различават достоверно между двата типа ОКС.

Таблица 3. Клинична изява при постъпване: STEMI срещу NSTEMI/UA (цяла кохорта)

Показател	STEMI (n=207)	NSTEMI/UA (n=84)	p
Гръдна болка, n (%)	187/206 (90.8)	73/83 (88.0)	0.470
Продължителност на болката, h *	4.0 [2.0–7.0]	2.0 [0.5–5.0]	0.016
Задух, n (%)	64/206 (31.1)	31/82 (37.8)	0.272
Вегетативна симптоматика, n (%)	103/205 (50.2)	18/82 (22.0)	<0.001
Систолно АН, mmHg *	140 [115–156]	140 [120–159]	0.580
Диастолно АН, mmHg *	80 [70–90]	80 [70–87]	0.450
Сърдечна честота, /min *	80 [65–95]	75 [65–93]	0.686
Синусов ритъм, n (%)	161/207 (77.8)	56/84 (66.7)	0.049
Предсърдно мъждене, n (%)	36/207 (17.4)	29/83 (34.9)	0.001
Кардиогенен шок, n (%)	25/207 (12.1)	2/84 (2.4)	0.010
ФИ на ЛК, % *	48 [38–56]	50 [42–56]	0.220
Кислородотерапия, n (%)	49/200 (24.5)	12/79 (15.2)	0.090
Killip I / II / III / IV, n	117/54/11/24	34/11/4/2	0.275
Killip > I, n (%)	89/206 (43.2)	17/51 (33.3)	0.202

3. NSTEMI/UA: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

В подгрупата с NSTEMI/UA възрастните пациенти постъпват с достоверно по-ниско систолно артериално налягане (медиана 130 срещу 150 mmHg, p=0.011). Останалите показатели показват тенденции в същата посока както в цялата кохорта — по-често

предсърдно мъждене и по-често задух при възрастните — но без статистическа достоверност, което до голяма степен се дължи на малкия обем на подгрупата под 80 г. (n=18). Резултатите в това сравнение следва да се тълкуват с внимание поради ограничената статистическа мощ.

Таблица 4. Клинична изява при постъпване при NSTEMI/UA: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

Показател	≥ 80 г (n=66)	< 80 г (n=18)	p
Гръдна болка, n (%)	56/65 (86.2)	17/18 (94.4)	0.683
Продължителност на болката, h *	2.5 [0.2–6.2]	2.0 [2.0–5.0]	0.183
Задух, n (%)	27/65 (41.5)	4/17 (23.5)	0.173
Вегетативна симптоматика, n (%)	13/65 (20.0)	5/17 (29.4)	0.511
Систолно АН, mmHg *	130 [120–150]	150 [140–165]	0.011
Диастолно АН, mmHg *	80 [70–80]	82 [76–90]	0.078
Сърдечна честота, /min *	75 [64–98]	78 [65–82]	0.638
Синусов ритъм, n (%)	42/66 (63.6)	14/18 (77.8)	0.259
Предсърдно мъждене, n (%)	24/65 (36.9)	5/18 (27.8)	0.471
Кардиогенен шок, n (%)	2/66 (3.0)	0/18 (0.0)	1.000
ФИ на ЛК, % **	47.7±11.9	51.3±9.2	0.197
Кислородотерапия, n (%)	12/61 (19.7)	0/18 (0.0)	0.058
Killip I / II / III / IV, n	20/7/4/2	14/4/0/0	0.285

Рискови фактори и предходна сърдечна анамнеза — сравнителен анализ по групи

Настоящият раздел характеризира профила на сърдечно-съдовите рискови фактори и предходната сърдечна анамнеза (предходен миокарден инфаркт, стенокардия, периферна артериална болест, застойна сърдечна недостатъчност, захарен диабет, тютюнопушене, артериална хипертония, хиперхолестеролемия, предходни реваскуларизации CABG и PCI). Анализът е проведен последователно по четирите установени оси на разделение. Всички показатели са двоични (да/не) и са сравнени с χ^2 или точен тест на Fisher.

1. Възрастово сравнение: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

Профилът на рисковите фактори се различава съществено с възрастта, но в характерна посока. Артериалната хипертония е практически универсална при много възрастните (97.2% срещу 81.7%; p<0.001), а хиперхолестеролемията е повече от двойно по-честа (71.0% срещу 30.4%; p<0.001). Стенокардията също е по-честа при възрастните (56.6% срещу 42.6%; p=0.020). Най-драматичната разлика обаче е при тютюнопушенето, но в обратна посока: активните пушачи са осемкратно по-редки сред възрастните (3.4% срещу 27.8%; p<0.001), а и делът на бившите пушачи е значително по-нисък (10.2% срещу 32.2%; p<0.001). Останалите показатели — предходен МИ, периферна артериална болест, застойна СН, захарен диабет и предходни реваскуларизации — не се различават достоверно между възрастовите групи.

Таблица 5. Рискови фактори и анамнеза: ≥ 80 г. срещу < 80 г. (цяла кохорта).

Рисков фактор	≥ 80 г (n=176)	< 80 г (n=115)	p
Предходен МИ	33/176 (18.8)	23/115 (20.0)	0.791
Стенокардия	99/175 (56.6)	49/115 (42.6)	0.020
Периферна артериална болест	18/176 (10.2)	8/115 (7.0)	0.339
Застойна СН	28/176 (15.9)	12/115 (10.4)	0.185
Захарен диабет	58/176 (33.0)	36/115 (31.3)	0.769
Настоящ пушач	6/176 (3.4)	32/115 (27.8)	<0.001
Някога пушач	18/176 (10.2)	37/115 (32.2)	<0.001
Артериална хипертония	171/176 (97.2)	94/115 (81.7)	<0.001
Хиперхолестеролемия	125/176 (71.0)	35/115 (30.4)	<0.001
Предходен CABG	9/176 (5.1)	8/115 (7.0)	0.512
Предходна PCI	36/176 (20.5)	19/115 (16.5)	0.402

2. Тип ОКС: STEMI срещу NSTEMI/UA

Разделението по тип ОКС очертава ясна разлика в „сърдечната зрялост“ на двете подгрупи. Пациентите с NSTEMI/нестабилна ангина значително по-често имат установена предходна сърдечна болест — предходен МИ (33.3% срещу 13.5%; p<0.001), стенокардия (69.0% срещу 43.7%; p<0.001), предходна PCI (38.1% срещу 11.1%; p<0.001) и предходен CABG (10.7% срещу 3.9%; p=0.049). Артериалната хипертония е налице при всички пациенти с NSTEMI/UA (100% срещу 87.4%; p=0.001). Тази картина отговаря на познатия клиничен профил: NSTEMI/нестабилната ангина по-често настъпва при вече познати сърдечни пациенти с хронична коронарна болест, докато STEMI по-често е първа изява на заболяването.

Таблица 6. Рискови фактори и анамнеза: STEMI срещу NSTEMI/UA (цяла кохорта).

Рисков фактор	STEMI (n=207)	NSTEMI/UA (n=84)	p
Предходен МИ	28/207 (13.5)	28/84 (33.3)	<0.001
Стенокардия	90/206 (43.7)	58/84 (69.0)	<0.001
Периферна артериална болест	16/207 (7.7)	10/84 (11.9)	0.258
Застойна СН	28/207 (13.5)	12/84 (14.3)	0.865
Захарен диабет	67/207 (32.4)	27/84 (32.1)	0.970
Настоящ пушач	30/207 (14.5)	8/84 (9.5)	0.254
Някога пушач	42/207 (20.3)	13/84 (15.5)	0.342
Артериална хипертония	181/207 (87.4)	84/84 (100.0)	0.001
Хиперхолестеролемия	110/207 (53.1)	50/84 (59.5)	0.321
Предходен CABG	8/207 (3.9)	9/84 (10.7)	0.049
Предходна PCI	23/207 (11.1)	32/84 (38.1)	<0.001

3. Над 80 години: STEMI срещу NSTEMI/UA

Същата разлика в предходната сърдечна анамнеза се запазва и в рамките на много възрастните. Пациентите над 80 години с NSTEMI/нестабилна ангина по-често имат предходен МИ (33.3% срещу 10.0%; p<0.001), стенокардия (72.7% срещу 46.8%; p=0.001) и

предходна PCI (40.9% срещу 8.2%; p<0.001) в сравнение с връстниците си със STEMI. Това потвърждава, че връзката между типа ОКС и хроничния сърдечен товар не е артефакт на възрастта, а самостоятелна характеристика, устойчива и при октогенарианите.

Таблица 7. Рискови фактори и анамнеза при пациенти над 80 години: STEMI срещу NSTEMI/UA.

Рисков фактор	STEMI (n=207)	NSTEMI/UA (n=84)	p
Предходен МИ	11/110 (10.0)	22/66 (33.3)	<0.001
Стенокардия	51/109 (46.8)	48/66 (72.7)	0.001
Периферна артериална болест	10/110 (9.1)	8/66 (12.1)	0.521
Застойна СН	19/110 (17.3)	9/66 (13.6)	0.523
Захарен диабет	36/110 (32.7)	22/66 (33.3)	0.934
Настоящ пушач	4/110 (3.6)	2/66 (3.0)	1.000
Някога пушач	12/110 (10.9)	6/66 (9.1)	0.700
Артериална хипертония	105/110 (95.5)	66/66 (100.0)	0.158
Хиперхолестеролемия	83/110 (75.5)	42/66 (63.6)	0.094
Предходен CABG	4/110 (3.6)	5/66 (7.6)	0.298
Предходна PCI	9/110 (8.2)	27/66 (40.9)	<0.001

4. NSTEMI/UA: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

В рамките на подгрупата с NSTEMI/нестабилна ангина възрастовите различия при рисковите фактори до голяма степен изчезват — с едно ясно изключение: тютюнопушенето. Активните пушачи (3.0% срещу 33.3%; p=0.001) и бившите пушачи (9.1% срещу 38.9%; p=0.005) са значително по-редки сред възрастните и в тази подгрупа. Останалите показатели не се различават достоверно, което отчасти се дължи и на малкия обем на подгрупата под 80 г. (n=18).

Таблица 8. Рискови фактори и анамнеза при NSTEMI/UA: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

Рисков фактор	≥ 80 г (n=66)	< 80 г (n=18)	p
Предходен МИ	22/66 (33.3)	6/18 (33.3)	1.000
Стенокардия	48/66 (72.7)	10/18 (55.6)	0.162
Периферна артериална болест	8/66 (12.1)	2/18 (11.1)	1.000
Застойна СН	9/66 (13.6)	3/18 (16.7)	0.714
Захарен диабет	22/66 (33.3)	5/18 (27.8)	0.655
Настоящ пушач	2/66 (3.0)	6/18 (33.3)	0.001
Някога пушач	6/66 (9.1)	7/18 (38.9)	0.005
Артериална хипертония	66/66 (100.0)	18/18 (100.0)	1.000
Хиперхолестеролемия	42/66 (63.6)	8/18 (44.4)	0.141
Предходен CABG	5/66 (7.6)	4/18 (22.2)	0.094
Предходна PCI	27/66 (40.9)	5/18 (27.8)	0.309

Малък обем на подгрупата < 80 г. (n=18) → ограничена мощ за част от показателите.

Коморбидностите и вътреболничните усложнения и лечението

Освен със смъртността, коморбидностите бяха свързани и с два други изхода при пациентите над 80 години: вътреболничните усложнения и решението за провеждане на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ). Използвани са коморбидният товар (брой съпътстващи заболявания) и отделни коморбидности. За двоичните изходи е изчислено отношение на шансовете (OR) с 95% доверителен интервал; коморбидният товар е анализиран и като непрекъснат показател.

1. Коморбиден товар и вътреболнични усложнения

Коморбидният товар се асоциира с повишен риск от вътреболнични усложнения. Всяка допълнителна коморбидност повишава шанса за поява на каквото и да е усложнение с около 42% (OR 1.42; 95% CI 1.05–1.92) и — по-специфично — за развитие на кардиогенен шок с около 57% (OR 1.57; 95% CI 1.11–2.20). Тенденции в същата посока се наблюдават и за кръвоизливните усложнения и интубацията, без да достигат достоверност поради по-малкия брой събития. Съставното усложнение (наличие на поне едно от: сърдечна недостатъчност, шок, кървене, инсулт/ТИА, интубация или контраст-индуцирана нефропатия) нараства стъпаловидно с коморбидния товар. Единствено контраст-индуцираната нефропатия не показа връзка с товара — вероятно поради малкия брой събития и целенасочените профилактични мерки при бъбречно застрашените пациенти.

Таблица 9. Коморбиден товар и вътреболнични усложнения (пациенти над 80 г.).

Вътреболнично усложнение	на +1 коморбидност — OR (95% CI)	≥2 vs <2 коморб.	p*
Всяко усложнение (n=79)	1.42 (1.05–1.92)	54% vs 39%	0.065
Кардиогенен шок (n=43)	1.57 (1.11–2.20)	31% vs 21%	0.151
Кървене (n=22)	1.49 (0.98–2.26)	16% vs 10%	0.350
Интубация (n=26)	1.40 (0.95–2.07)	18% vs 13%	0.514
Сърдечна недостатъчност (n=50)	1.21 (0.88–1.66)	32% vs 26%	0.492
Контраст-нефропатия (n=10)	0.77 (0.39–1.51)	3% vs 8%	0.319

2. Коморбидности и решение за ПКИ — риск-лечение парадокс

Особено информативна е връзката между коморбидностите и вероятността изобщо да се проведе ПКИ. При пациентите над 80 години 33 от 176 (18.8%) не са подложени на интервенция. По-високият коморбиден товар достоверно намалява шанса за провеждане на ПКИ — всяка допълнителна коморбидност повишава шанса пациентът да остане без интервенция с около 59% (OR 1.59; 95% CI 1.10–2.29). Този резултат отразява описания в литературата „риск-лечение парадокс“, при който именно най-рисковите пациенти по-рядко получават агресивно лечение.

Анализът на отделните коморбидности обаче разкрива, че парадоксът не е еднороден. Той се дължи преди всичко на онкологичното заболяване, което силно възпира интервенцията: 41% от пациентите с онкологично заболяване не са получили ПКИ спрямо

16% без такова (OR 3.75; 95% CI 1.44–9.7; p=0.008) — разбираемо предвид конкуриращия риск и съображенията за очаквана продължителност на живота. Забележително и в обратна посока, хроничната бъбречна болест не само че не възпира ПКИ, а се асоциира с по-често провеждане на интервенция (само 10% без ПКИ спрямо 24%; OR 0.37; 95% CI 0.15–0.9; p=0.028). Това подсказва, че при вземането на решение бъбречното увреждане — въпреки известния риск от контраст-индуцирана нефропатия — не се възприема като противопоказание, за разлика от онкологичното заболяване, което измества фокуса към конкуриращата прогноза.

Други проверени връзки

Проверена беше и връзката на коморбидния товар с продължителността на болничния и интензивния престой, но тя се оказа слаба и недостоверна (Spearman r≈0.11–0.14; p>0.07), без разлика в медианите. Аналогично, връзката между хроничната бъбречна болест и контраст-индуцираната нефропатия не беше достоверна в наличните данни (6% срещу 8%; p=1.000) — резултат, който при малкия брой събития (n=10) най-вероятно отразява целенасочената периинтервенционална профилактика при бъбречно застрашените пациенти, а не липса на реален механизъм.

Полови особености при пациентите над 80 години

Полът е класически модифициращ фактор при острия коронарен синдром, като голяма част от литературата описва по-неблагоприятни изходи при жените — приписвани отчасти на по-напредналата им възраст при представяне, повече съпътстващи заболявания и по-рядко приложение на инвазивна и медикаментозна терапия. Настоящата глава разглежда половите особености именно в най-възрастната група (над 80 години), където тези съотношения често се променят.

Полов състав и изходни характеристики

Първата съществена особеност е промяната в половия състав с възрастта. Докато в групата на 65–79 години жените са малцинство (43.5%), в групата над 80 години те вече преобладават (55.1%) — отражение на добре известната „феминизация“ на популацията с остър коронарен синдром в напреднала възраст, обусловена от по-голямата средна продължителност на живота при жените. Изходните характеристики на мъжете и жените над 80 години са до голяма степен сходни: не се установяват достоверни разлики във възрастта (медиана 83 срещу 84 години), левокамерната функция (LVEF 45% срещу 48%), системното възпаление (CRP) или разпределението на клиничната изява (STEMI 61% срещу 64%). Мъжете показват тенденция към по-често катастрофално остро протичане — кардиогенен шок при 31% срещу 20% (p=0.113) и нужда от интубация при 21% срещу 10% (p=0.086) — макар тези разлики да не достигат статистическа значимост.

Таблица 11. Полови особености при пациентите над 80 години.

Показател	Мъже (n=79)	Жени (n=97)	p
Дял от групата над 80 г.	44.9%	55.1%	—
Възраст, години (медиана)	83	84	0.224
LVEF, % (медиана)	45	48	0.210
STEMI, %	61%	64%	0.755
Кардиогенен шок, %	31%	20%	0.113
Интубация, %	21%	10%	0.086
Проведена ПКИ, %	81%	81%	1.000
Вътреболнична смъртност, %	24.1%	12.4%	0.049
5-годишна преживяемост, %	24%	22%	0.94
Женски пол — отдалечена смърт, HR	1.01 (0.72–1.42)		0.942

Стойностите на непрекъснатите показатели са медиани. HR — рисково отношение от регресия на Cox; p за 5-годишната преживяемост е от log-rank теста.

Равнопоставено лечение и изход

Два резултата заслужават специално внимание. Първо, в настоящия център не се наблюдава полово неравенство в достъпа до реваскуларизация — делът на проведените перкутанни коронарни интервенции е идентичен при мъжете и жените над 80 години (81% срещу 81%), както и изборът на съдов достъп. Това е съществено на фона на многобройните данни за системно недолекуване на жените с остър коронарен синдром. Второ и по-неочаквано, при равнопоставено лечение мъжете над 80 години показват по-висока вътреболнична смъртност от жените (24.1% срещу 12.4%; p=0.049) — разлика, която се запазва в посока в отделните подгрупи (при STEMI 31% срещу 16%, при пациентите с кардиогенен шок 71% срещу 58%) и вероятно отразява по-тежкото остро хемодинамично протичане при мъжете (повече шок и интубация). Определящо за основната теза на разработката е обаче третото наблюдение: тази ранна разлика напълно изчезва в отдалечения период. Петгодишната преживяемост е практически еднаква (24% при мъжете срещу 22% при жените), кривите на Kaplan–Meier се препокриват (log-rank p=0.94), а в анализа на Cox женският пол няма никаква самостоятелна прогностична стойност за отдалечената смъртност (HR 1.01; 95% CI 0.72–1.42; p=0.94). Полът, подобно на повечето остри и демографски маркери, не определя дългосрочната съдба на много възрастния пациент.

Мъжете над 80 години показват по-висока вътреболнична смъртност, отразяваща по-тежкото остро протичане, но след острата фаза половата разлика изчезва напълно и отдалечената преживяемост е идентична.

Лабораторни показатели — сравнителен анализ по групи

Настоящият раздел сравнява основните лабораторни показатели при постъпване по петте установени оси на разделение: възраст (≥80 срещу <80 г.), тип ОКС (STEMI срещу NSTEMI/UA), STEMI/NSTEMI в рамките на над-80 групата, NSTEMI/UA по възраст, и

ПКИ срещу без ПКИ при пациентите над 80 г. Бъбречната функция е изразена чрез изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR, CKD-EPI) на базата на серумния креатинин, пола и възрастта. Стойностите са представени като медиана [IQR]; сравненията са с тест на Mann–Whitney. Коригирани са единични извън-обхватни стойности (натрий, креатинин) и е хармонизирано смесеното кодиране на тромбоцитите.

1. Възрастово сравнение: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

Възрастовата ос очертава характерен лабораторен профил на крехкост и намален резерв. Пациентите над 80 години имат достоверно по-нисък хемоглобин (медиана 127 срещу 140 g/l; p<0.001), значително по-ниска бъбречна функция (eGFR 45 срещу 64 ml/min; p<0.001) и по-нисък серумен албумин (38 срещу 41 g/l; p<0.001) — маркер на нутритивния статус и крехкостта. По-ниският общ холестерол (p=0.006) е в съответствие с обсъдения по-рано холестеролов профил при много възрастните. Тропонинът и CPK не се различават достоверно, макар CRP да показва тенденция към по-високи стойности при възрастните.

Таблица 12. Лабораторни показатели: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

Показател	≥ 80 г	< 80 г	p
Хемоглобин (g/l)	127 [120–142]	140 [130–147]	<0.001
eGFR (ml/min)	45 [35–57]	64 [50–74]	<0.001
Албумин (g/l)	38 [35–41]	41 [39–43]	<0.001
Натрий (mmol/l)	137 [133–139]	137 [134–139]	0.297
Тромбоцити (×10⁹/l)	238 [188–294]	235 [204–293]	0.640
Тропонин макс (µg/l)	11.4 [1.3–27]	14.3 [2.3–68]	0.071
CPK макс	175 [96–399]	154 [92–419]	0.964
CRP	10.6 [1.9–54]	5.0 [2.0–18]	0.095
Общ холестерол (mmol/l)	4.8 [3.9–5.7]	5.1 [4.2–6.0]	0.006

2. Тип ОКС: STEMI срещу NSTEMI/UA

Разликите по тип ОКС отразяват различната патофизиология. Пациентите със STEMI имат достоверно по-висок максимален тропонин (медиана 16.4 срещу 5.4 µg/l; p<0.001), отразяващ по-обширното миокардно увреждане при трансмуралната исхемия, както и тенденция към по-висок CPK. Пациентите с NSTEMI/UA имат по-нисък хемоглобин (127 срещу 136 g/l; p<0.001), в съответствие с по-възрастния и по-коморбиден профил на тази подгрупа. Общият холестерол е по-нисък при NSTEMI/UA (p=0.033).

Таблица 13. Лабораторни показатели: STEMI срещу NSTEMI/UA.

Показател	STEMI	NSTEMI/UA	p
Хемоглобин (g/l)	136 [123–146]	127 [120–137]	<0.001
eGFR (ml/min)	52 [40–67]	51 [36–65]	0.450
Албумин (g/l)	40 [37–43]	39 [36–42]	0.181
Тропонин макс (µg/l)	16.4 [3.4–69]	5.4 [0.5–17]	<0.001

Показател	STEMI	NSTEMI/UA	p
CPK макс	193 [94–460]	146 [93–302]	0.088
CRP	6.4 [1.8–29]	12.7 [2.6–57]	0.250
Общ холестерол (mmol/l)	5.0 [4.1–5.8]	4.5 [3.8–5.6]	0.033

3. Над 80 години: STEMI срещу NSTEMI/UA

В рамките на много възрастните разликата в максималния тропонин между STEMI и NSTEMI/UA се запазва (13.9 срещу 5.4 µg/l; p=0.002), потвърждавайки по-голямото миокардно увреждане при STEMI и в тази възрастова група. Хемоглобинът показва тенденция към по-ниски стойности при NSTEMI/UA (p=0.057), а останалите показатели не се различават достоверно.

Таблица 14. Лабораторни показатели при пациенти над 80 г.: STEMI срещу NSTEMI/UA.

Показател	STEMI	NSTEMI/UA	p
Хемоглобин (g/l)	131 [121–143]	125 [118–135]	0.057
Тропонин макс (µg/l)	13.9 [3.2–56]	5.4 [0.5–17]	0.002
CPK макс	217 [99–463]	148 [87–298]	0.083
eGFR (ml/min)	44 [35–55]	48 [33–62]	0.324
Албумин (g/l)	38 [35–41]	38 [35–41]	0.953
CRP	9.8 [1.3–43]	16.1 [3.0–70]	0.187

4. NSTEMI/UA: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

В подгрупата с NSTEMI/UA възрастовите различия отново са в посока на по-тежкия профил при възрастните: достоверно по-ниска бъбречна функция (eGFR 48 срещу 61 ml/min; p=0.008) и по-нисък албумин (38 срещу 40 g/l; p=0.009), с тенденции към по-нисък хемоглобин и по-висок CRP. Тоест профилът на крехкост при много възрастните се потвърждава и в рамките на NSTEMI/UA спектъра.

Таблица 15. Лабораторни показатели при NSTEMI/UA: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

Показател	≥ 80 г	< 80 г	p
eGFR (ml/min)	48 [33–62]	61 [46–73]	0.008
Албумин (g/l)	38 [35–41]	40 [39–43]	0.009
Хемоглобин (g/l)	125 [118–135]	130 [122–145]	0.077
CRP	16.1 [3.0–70]	4.9 [1.4–18]	0.051
Тропонин макс (µg/l)	5.4 [0.5–17]	6.7 [2.1–12]	0.901
Общ холестерол (mmol/l)	4.6 [3.8–5.5]	4.1 [3.9–6.1]	0.960

5. Над 80 години: ПКИ срещу без ПКИ

Лабораторните различия между интервенционално и консервативно лекуваните пациенти над 80 години са показателни. Пациентите без ПКИ имат достоверно по-нисък албумин (медиана 35.5 срещу 39 g/l; p=0.004) и значително по-висок CRP (35 срещу 7.4; p=0.010) — съчетание, характерно за по-крехкия и по-възпалено-компрометиран пациент.

Обратно, пациентите с проведена ПКИ имат по-висок максимален тропонин (13.9 срещу 4.2 µg/l; p=0.002), отразяващ по-изразеното и по-ясно очертано миокардно увреждане, което подкрепя индикацията за интервенция. Бъбречната функция и хемоглобинът не се различават достоверно.

Таблица 16. Лабораторни показатели при пациенти над 80 г.: ПКИ срещу без ПКИ.

Показател	ПКИ	без ПКИ	p
Албумин (g/l)	39 [36–41]	35.5 [33–39]	0.004
Тропонин макс (µg/l)	13.9 [1.8–35]	4.2 [0.5–9.5]	0.002
CRP	7.4 [1.5–44]	35.0 [13–60]	0.010
Хемоглобин (g/l)	128 [121–142]	123 [113–135]	0.210
eGFR (ml/min)	46 [34–58]	44 [37–55]	0.796
Общ холестерол (mmol/l)	4.8 [3.9–5.7]	4.3 [3.2–5.4]	0.133

С-реактивен протеин (CRP) — анализ и връзка със смъртността

С-реактивният протеин е острофазов маркер на системно възпаление, чиято стойност при остър коронарен синдром отразява както размера на миокардното увреждане, така и придружаващия инфекциозен или възпалителен товар. По аналогия с останалите лабораторни показатели, CRP е разгледан по възрастовите групи, по проведеното лечение и във връзка с вътреболничната и отдалечената смъртност. Показателят е наличен при 248 пациенти (135 над 80 г. и 113 под 80 г.). Поради изразената дясна асиметрия на разпределението (стойности от 0.1 до над 200 mg/l) сравненията са проведени с непараметрични методи, а за оценка на непрекъснатия ефект стойността е логаритмувана (ефект на удвояване).

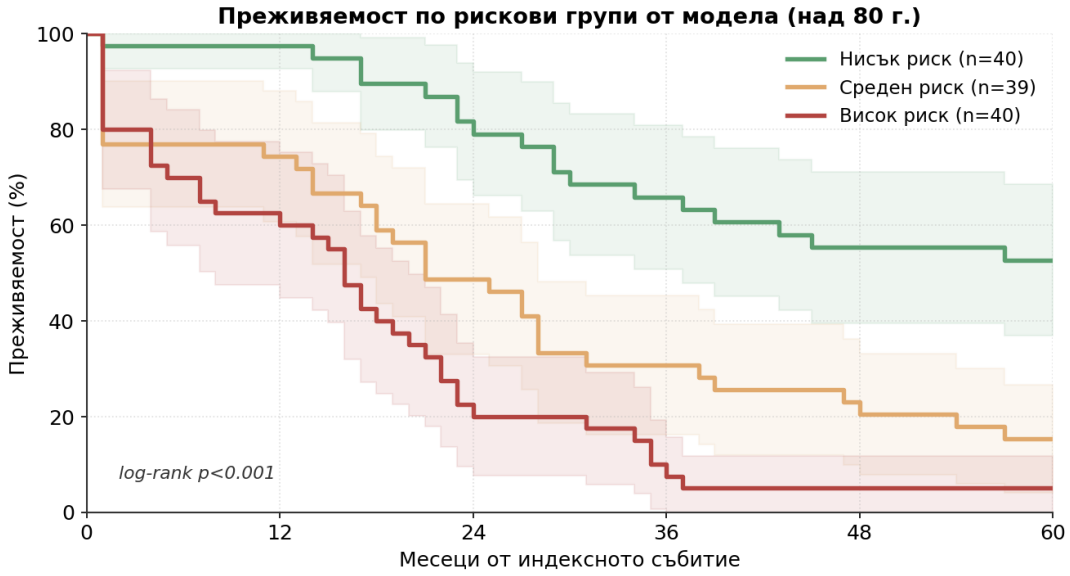
CRP по групи и по проведено лечение

Стойността на CRP показва тенденция към по-високи нива при много възрастните — медиана 10.6 mg/l срещу 5.0 mg/l при по-младите — без обаче да достига статистическа достоверност (p=0.095). Далеч по-изразена е разликата по проведено лечение: сред пациентите над 80 години CRP е близо пет пъти по-висок при консервативно лекуваните в сравнение с подложените на ПКИ (медиана 35.0 срещу 7.4 mg/l; p=0.010). Тази находка е в съответствие с по-крехкия и по-тежко болен профил на пациентите, при които не е предприета интервенция — високото възпалително натоварване често съпътства напреднала съпътстваща патология, инфекция или кардиогенен шок, които сами по себе си отклоняват решението от инвазивно поведение.

CRP като предиктор на смъртността

При пациентите над 80 години CRP е ясен предиктор на изхода — както вътреболничен, така и отдалечен. При починалите в хода на болничния престой медианата е 16.1 срещу 3.9 mg/l при преживелите (p=0.042), а по отношение на отдалечената смъртност контрастът е още по-изразен — 16.6 срещу 2.8 mg/l (p=0.006). Връзката е

градуирана, а не прагова: при разделяне на терцили отдалечената смъртност нараства последователно от 60% в най-ниския терцил през 80% в средния до 84% в най-високия (тренд OR 1.96 на терцил; 95% CI 1.17–3.27; p=0.010). При непрекъснатото разглеждане всяко удвояване на CRP повишава риска от отдалечена смърт с около 21% (OR 1.21; 95% CI 1.05–1.40; p=0.009), а за вътреболничната смъртност се очертава същата посока, макар и на границата на достоверността (OR 1.11; 95% CI 0.98–1.26; p=0.091).



5-годишна преживяемост: нисък риск 53%, среден 15%, висок 5%. Рискови групи по терцили на линейния предиктор.

Фигура 3. Криви на преживяемост по Kaplan–Meier за трите рискови групи на модела (пациенти над 80 г.).

Дихотомизирането по стандартния праг от 10 mg/l запазва достоверността: при много възрастните с CRP над 10 mg/l отдалечената смъртност достига 86% срещу 64% при по-ниските стойности (OR 3.37; 95% CI 1.46–7.79; p=0.005). За разлика от това, при пациентите под 80 години CRP няма прогностична стойност по нито един от показателите — нито при непрекъснато разглеждане (OR на удвояване 1.08; p=0.336), нито при дихотомизиране (45% срещу 38%; p=0.556). Така CRP възпроизвежда същия възрастово-диференциран модел, наблюдаван при бъбречната функция и хемоглобина: показател, който носи силна прогностична информация при много възрастните, но е практически неинформативен при по-младите.

Таблица 18. CRP като предиктор на смъртността по възрастови групи.

Група / показател	сравнение	OR (95% CI)	p
CRP непрекъснат (на удвояване) → смъртност	CRP непрекъснат (на удвояване) → смъртност	CRP непрекъснат (на удвояване) → смъртност	CRP непрекъснат (на удвояване) → смъртност
НАД 80 — отдалечена	16.6 срещу 2.8 mg/l	1.21 (1.05–1.40)	0.009
НАД 80 — вътреболнична	16.1 срещу 3.9 mg/l	1.11 (0.98–1.26)	0.091
ПОД 80 — отдалечена	5.9 срещу 4.5 mg/l	1.08 (0.92–1.27)	0.336

Група / показател	сравнение	OR (95% CI)	p
CRP терцили → отдалечена смъртност (НАД 80)	CRP терцили → отдалечена смъртност (НАД 80)	CRP терцили → отдалечена смъртност (НАД 80)	CRP терцили → отдалечена смъртност (НАД 80)
T1 / T2 / T3	60% / 80% / 84%	1.96 на терцил (1.17–3.27)	0.010
CRP > 10 mg/l → отдалечена смъртност	CRP > 10 mg/l → отдалечена смъртност	CRP > 10 mg/l → отдалечена смъртност	CRP > 10 mg/l → отдалечена смъртност
НАД 80	86% срещу 64%	3.37 (1.46–7.79)	0.005
ПОД 80	45% срещу 38%	1.35 (0.62–2.9)	0.556

Хемоглобин, анемия и спад на хемоглобина — анализ и връзка със смъртността

По аналогия с бъбречния анализ, наличието на изходен и най-нисък хемоглобин позволява да се разгледат както изходната анемия, така и спадът на хемоглобина по време на престоя — показател, който при пациент на антитромботична терапия често отразява кръвоизливно усложнение. Изходната анемия е взета от наличния в набора показател (62 пациенти), а острият спад е дефиниран като понижение на хемоглобина с ≥ 20 g/l спрямо изходния (41 пациенти). Анализирани са и трите показателя по групите и връзката им с вътреболничната и отдалечената смъртност.

Хемоглобин и анемия по групи

Както при бъбречната функция, хематологичният статус при постъпване е по-неблагоприятен при много възрастните. Изходният хемоглобин е с медиана 127 срещу 140 g/l при по-младите (p<0.001), най-ниският — 121 срещу 132 g/l (p<0.001), а анемията е достоверно по-честа (26.0% срещу 14.8%; p=0.028). Величината на острия спад на хемоглобина обаче не се различава по възраст (медиана 5 срещу 4 g/l), както и честотата на значимия спад ≥ 20 g/l. Тоест — точно както при бъбреците — разликата между възрастовите групи е в изходния хематологичен статус, а не в склонността към остро влошаване. При сравнението по проведено лечение анемията е достоверно по-честа сред консервативно лекуваните пациенти (43.8% срещу 22.0%; p=0.015), в съответствие с по-крехкия им профил.

Таблица 19. Хемоглобин и анемия: ≥ 80 г. срещу < 80 г. (и ПКИ/без ПКИ).

Показател	≥ 80 г	< 80 г	p
Изходен Hgb (g/l)	127 [—]	140 [—]	<0.001
Най-нисък Hgb (g/l)	121 [—]	132 [—]	<0.001
Спад на Hgb (g/l)	5	4	0.383
Анемия, n (%)	45/173 (26.0)	17/115 (14.8)	0.028
Спад ≥ 20 g/l, n (%)	30/173 (17.3)	11/110 (10.0)	0.118

Анемия и спад на хемоглобина като предиктори на смъртността

Прогностичната картина при хемоглобина е по-слабо изразена, отколкото при креатинина, но следва сходна логика. Изходната анемия (като дихотомен показател) показва неблагоприятна тенденция спрямо смъртността при много възрастните — вътреболнична смъртност 24% срещу 15% и отдалечена 82% срещу 74% — но не достига статистическа достоверност. Важно е, че при непрекъснатото разглеждане (в лабораторния раздел) хемоглобинът предсказва достоверно отдалечената смъртност при над-80 групата (OR 1.25 на всеки 10 g/l спад); загубата на достоверност при дихотомизиране показва, че връзката е градуирана, а не прагова, и че дихотомизирането на анемията губи информация.

Острият спад на хемоглобина ≥ 20 g/l възпроизвежда — макар и по-слабо — същия възрастов контраст, наблюдаван при острото бъбречно увреждане. При пациентите над 80 години той няма прогностична стойност (вътреболнична OR 0.69; отдалечена OR 1.30), докато при по-младите се очертава неблагоприятна асоциация с вътреболничната смъртност (18% срещу 3%; OR 7.11; p=0.077), която не достига достоверност поради малкия брой събития, но сочи в същата посока както при AKI. Тоест и при хемоглобина острото влошаване изглежда носи повече прогностична информация при по-младите, отколкото при много възрастните.

Таблица 20. Изходна анемия и спад на хемоглобина като предиктори на смъртността.

Група / показател	с vs без	OR (95% CI)	p
Изходна анемия → смъртност	Изходна анемия → смъртност	Изходна анемия → смъртност	Изходна анемия → смъртност
НАД 80 — вътреболнична	11/45 (24%) vs 19/128 (15%)	1.86 (0.80–4.3)	0.170
НАД 80 — отдалечена	37/45 (82%) vs 95/128 (74%)	1.61 (0.68–3.8)	0.315
ПОД 80 — отдалечена	8/17 (47%) vs 38/98 (39%)	1.40 (0.50–4.0)	0.596
Спад на Hgb ≥ 20 g/l → смъртност	Спад на Hgb ≥ 20 g/l → смъртност	Спад на Hgb ≥ 20 g/l → смъртност	Спад на Hgb ≥ 20 g/l → смъртност
НАД 80 — вътреболнична	4/30 (13%) vs 26/143 (18%)	0.69 (0.22–2.2)	0.608
НАД 80 — отдалечена	24/30 (80%) vs 108/143 (76%)	1.30 (0.49–3.4)	0.814
ПОД 80 — вътреболнична	2/11 (18%) vs 3/99 (3%)	7.11 (1.05–48)	0.077
ПОД 80 — отдалечена	6/11 (55%) vs 39/99 (39%)	1.85 (0.53–6.5)	0.352

Бъбречна функция и остро бъбречно увреждане — анализ и връзка със смъртността

Наличието на изходен и максимален креатинин, както и на изходна и минимална скорост на гломерулна филтрация, позволява анализ не само на изходната бъбречна функция, но и на нейната динамика по време на болничния престой. От серумния креатинин (пълен за 280 пациенти) е изчислена скоростта на гломерулна филтрация по CKD-EPI — изходна (от изходния креатинин) и минимална (от максималния креатинин). Острото

бъбречно увреждане (AKI) е дефинирано по критериите KDIGO (покачване на креатинина ≥26.5 μmol/l или ≥1.5 пъти спрямо изходния) и съвпада с наличния в набора показател AKI (47 пациенти, 16.8%).

Бъбречна функция по възрастови групи

Бъбречната функция е драматично по-увредена при много възрастните пациенти. Изходната eGFR е с медиана 45 срещу 64 ml/min при по-младите ($p<0.001$), а минималната — 41 срещу 60 ml/min ($p<0.001$). Тоест значителна част от пациентите над 80 години постъпват вече с умерено до тежко бъбречно увреждане. Интересно, самата инцидентност на острото бъбречно увреждане по време на престоя е практически еднаква в двете възрастови групи (16.8% и в двете), както и величината на покачването на креатинина. С други думи, разликата между възрастовите групи е в изходното хронично бъбречно състояние, а не в честотата на острото влошаване.

Остро бъбречно увреждане и смъртност — възрастов контраст

Най-показателната находка засяга прогностичната стойност на острото бъбречно увреждане, която се оказва силно зависима от възрастта. При пациентите под 80 години развитието на AKI е мощен предиктор на смъртността: вътреболничната смъртност е 22% при пациентите с AKI спрямо едва 1% без него (OR 25.1; 95% CI 2.6–242; $p=0.003$), а отдалечената — 67% срещу 37% (OR 3.39; 95% CI 1.16–9.9; $p=0.034$). Обратно, при пациентите над 80 години острото бъбречно увреждане няма достоверна връзка със смъртността — нито вътреболнична (OR 0.73), нито отдалечена (OR 1.23) — и този резултат се потвърждава във всички подгрупи над 80 г. (STEMI, ПКИ).

Този контраст има ясно клинично обяснение. При по-младите пациенти, чиито бъбреци изходно са относително съхранени, развитието на остро бъбречно увреждане представлява необичайно и тежко събитие, сигнализиращо за значим хемодинамичен или токсичен инсулт, и затова носи силна прогностична информация. При много възрастните, обратно, изходната бъбречна функция вече е широко и тежко компрометирана, а смъртността се определя от множество конкуриращи фактори на крехкост и органна дисфункция; в този контекст едно допълнително остро влошаване не добавя дискриминативна стойност. Прогностично значимата бъбречна информация при много възрастните се съдържа в изходната (хронична) бъбречна функция — която, както беше показано, предсказва вътреболничната смъртност — а не в острия AKI епизод.

Таблица 22. Остро бъбречно увреждане (AKI) като предиктор на смъртността.

Група / изход	**AKI vs без AKI**	**OR (95% CI)**	**p**
Пациенти под 80 г. (AKI n=18)	Пациенти под 80 г. (AKI n=18)	Пациенти под 80 г. (AKI n=18)	Пациенти под 80 г. (AKI n=18)
Вътреболнична смъртност	4/18 (22%) vs 1/89 (1%)	25.1 (2.6–242)	0.003

Група / изход	AKI vs без AKI	OR (95% CI)	p
Отдалечена смъртност	12/18 (67%) vs 33/89 (37%)	3.39 (1.16–9.9)	0.034
Пациенти над 80 г. (AKI n=29)	Пациенти над 80 г. (AKI n=29)	Пациенти над 80 г. (AKI n=29)	Пациенти над 80 г. (AKI n=29)
Вътреболнична смъртност	4/29 (14%) vs 26/144 (18%)	0.73 (0.23–2.3)	0.789
Отдалечена смъртност	23/29 (79%) vs 109/144 (76%)	1.23 (0.46–3.3)	0.813
Над 80 г. — подгрупи (AKI vs без)	Над 80 г. — подгрупи (AKI vs без)	Над 80 г. — подгрупи (AKI vs без)	Над 80 г. — подгрупи (AKI vs без)
STEMI — отдалечена	15/20 (75%) vs 68/89 (76%)	0.93 (0.30–2.9)	1.000
ПКИ — отдалечена	17/23 (74%) vs 85/118 (72%)	1.10 (0.40–3.0)	1.000

Ехокардиографски показатели — анализ и връзка със смъртността

Ехокардиографската оценка при постъпване предоставя няколко показателя с потенциална прогностична стойност: левокамерната систолна функция (LVEF), степента на митрална регургитация и наличието на белодробна хипертония. LVEF беше налична при 164 от 176 пациенти над 80 години и при 111 от 115 под 80 години. Показателите бяха анализирани по възрастовите групи и във връзка с вътреболничната и отдалечената смъртност. Тъй като в набора присъства и втора стойност на изтласкващата фракция от по-късен момент, слабо корелираща с изходната, за анализа е използвана изходната LVEF при постъпване.

Левокамерна систолна функция (LVEF)

Много възрастните постъпват с по-увредена левокамерна функция: медианата на LVEF е 47% срещу 50% при по-младите (p=0.063), а намалената систолна функция (LVEF под 40%) е достоверно по-честа — 29% срещу 17% (p=0.031). За разлика от повечето разгледани дотук показатели, LVEF се оказа мощен предиктор на смъртността при много възрастните — и то както на вътреболничната, така и на отдалечената. При починалите в хода на престоя медианата на LVEF е 40% срещу 49% при преживелите (p=0.003), а по отношение на отдалечената смъртност контрастът е още по-изразен — 43% срещу 56% (p<0.001). Дискриминационната способност за отдалечената смъртност е добра (AUC 0.738), а зависимостта е ясно градуирана: отдалечената смъртност нараства от 66% при запазена функция (≥50%) през 80% при средно намалена (40–49%) до 94% при намалена функция (<40%); същият градиент се наблюдава и вътреболнично (10% → 18% → 30%). Намалената LVEF под 40% повишава риска от отдалечена смърт над шест пъти (OR 6.01; p=0.002).

Тази находка е особено важна, защото очертава контраст с поведението на GRACE. Докато исхемичният скор губи всякаква дискриминация за отдалечената прогноза при

много възрастните, LVEF я запазва в пълна степен. Обяснението е, че левокамерната систолна функция не е чист „остър“ маркер — тя отразява едновременно размера на актуалното увреждане и кумулативния миокарден резерв, натрупан през годините. С други думи, LVEF стои по-близо до показателите на хроничния товар, които, както беше показано, определят отдалечената прогноза в тази възрастова група. При по-младите пациенти LVEF предсказва добре вътреболничната смъртност, но не и отдалечената (AUC 0.58) — поредно потвърждение на възрастово зависимия характер на прогностичните връзки.

p-стойностите за категориите на LVEF са за съответната пропорция спрямо групата < 80 г. (точен тест на Fisher); за цялостното разпределение по трите категории p=0.081.

Митрална регургитация

Значимата митрална регургитация (степен 3–4) също е по-честа при много възрастните — 19% срещу 10% при по-младите (p=0.031) — което отразява по-изразеното исхемично и дегенеративно засягане на клапния апарат и неблагоприятното левокамерно ремоделиране в напреднала възраст. По отношение на прогнозата тежката митрална регургитация се асоциира с по-висока отдалечена смъртност при много възрастните (88% срещу 74%; OR 2.58), но поради малкия брой пациенти с тази находка (n=33) резултатът не достига статистическа достоверност (p=0.111). Сходна по посока и величина тенденция се наблюдава и при по-младите (OR 2.87; p=0.116). Тоест значимата митрална регургитация очертава неблагоприятна прогностична посока и в двете групи, която обаче настоящата извадка е недостатъчно мощна да потвърди.

Белодробна хипертония

Ехокардиографски установената белодробна хипертония е чест признак — при 46% от пациентите над 80 години и 36% от по-младите. Прогностичната ѝ стойност обаче е силно възрастово зависима. При много възрастните белодробната хипертония няма никаква връзка с отдалечената смъртност — тя е практически еднаква със и без нея (77% срещу 77%; OR 0.98). При по-младите пациенти, обратно, се очертава неблагоприятна тенденция (52% срещу 34%; OR 2.17; p=0.072). Този модел повтаря наблюдаваното при острото бъбречно увреждане и белодробната хипертония: вторичните хемодинамични маркери носят прогностична информация при по-младите, но се обезсилват при много възрастните, при които фоновата смъртност и конкуриращите фактори доминират.

Таблица 24. Ехокардиографски показатели като предиктори на отдалечената смъртност.

Показател	**≥ 80 г**	**< 80 г**
Левокамерна систолна функция (LVEF)	Левокамерна систолна функция (LVEF)	Левокамерна систолна функция (LVEF)
Дискриминация за отдалечена смъртност (AUC)	0.74	0.58

Показател	≥ 80 г	< 80 г
Намалена LVEF < 40% → отдалечена (OR)	6.01 (p=0.002)	1.36 (p=0.60)
Митрална регургитация 3–4 степен	Митрална регургитация 3–4 степен	Митрална регургитация 3–4 степен
MR 3–4 → отдалечена (OR)	2.58 (p=0.111)	2.87 (p=0.116)
Белодробна хипертония	Белодробна хипертония	Белодробна хипертония
ПХ → отдалечена (OR)	0.98 (p=1.00)	2.17 (p=0.072)

GRACE score — рискова стратификация и връзка със смъртността

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) е препоръчаният от ръководствата инструмент за рискова стратификация при остър коронарен синдром. Тъй като възрастта е един от най-тежко претеглените компоненти на скора, е особено важно да се провери доколко GRACE запазва прогностичната си стойност именно при много възрастните пациенти. Вътреболничният GRACE беше наличен при 173 от 176 пациенти над 80 години и при всичките 115 под 80 години. Оценена беше дискриминационната способност на скора (C-статистика/AUC) поотделно за вътреболничната и за отдалечената смъртност в двете възрастови групи, както и добавената стойност на възпалителните маркери. Вариантът GRACE 6-месечен риск не беше използван поради непълно и несъстоятелно попълване при по-младата група.

GRACE и вътреболничната прогноза

Стойността на GRACE очаквано е значително по-висока при много възрастните (медиана 188 срещу 155 точки), което отразява тежестта на възрастовия компонент. По отношение на вътреболничната смъртност скорът показва добра дискриминация и в двете възрастови групи — AUC 0.744 при пациентите над 80 години и 0.714 при по-младите. Градиентът е ясен: при разделяне на терцили вътреболничната смъртност при много възрастните нараства последователно от 7% в най-ниския терцил през 14% в средния до 35% в най-високия. Тоест за ранната, вътреболнична прогноза GRACE запазва валидността си дори в тази възрастова група — резултат, който потвърждава уместността на скора за непосредствената рискова оценка при постъпване.

Ограниченията на GRACE за отдалечената прогноза при много възрастните

Картината се обръща напълно, когато се разгледа отдалечената смъртност. При пациентите над 80 години GRACE на практика не притежава дискриминационна способност за отдалечения изход — AUC 0.501, тоест на нивото на случайността. Този резултат се потвърждава недвусмислено от терцилния анализ: отдалечената смъртност е практически еднаква през трите GRACE терцила — 77%, 76% и 76% — напълно плоска зависимост. При по-младите пациенти скорът запазва скромна, но реална прогностична стойност за отдалечената смъртност (AUC 0.629). Обяснението на този контраст е клинично логично: отдалечената смъртност при много възрастните е висока (около 76%) и се определя предимно от възрастта, крехкостта и не-сърдечната коморбидност — фактори,

които GRACE, създаден за оценка на краткосрочния исхемичен риск, не отразява. Скорът разграничава добре кой пациент ще почине в острата фаза, но не и кой ще преживее следващите години.

Добавена стойност на възпалителните маркери

Липсата на дискриминация на GRACE за отдалечената прогноза при много възрастните повдига въпроса кой показател може да запълни тази празнина. При пациентите над 80 години CRP, разгледан самостоятелно, превъзхожда GRACE за отдалечената смъртност (AUC 0.66 срещу 0.52), а добавянето му към GRACE подобрява дискриминацията до 0.68. Тоест маркер на хроничния възпалителен и общ товар носи повече прогностична информация за отдалечения изход, отколкото утвърденият исхемичен скор. Тази находка има пряко значение за конструирането на прогностичния модел: GRACE е подходяща основа за вътреболничната оценка, но за отдалечената прогноза при много възрастните е необходимо той да бъде допълнен с показатели, отразяващи кумулативния хроничен товар.

Анализ на преживяемостта при пациентите над 80 години

Преживяемостта беше анализирана в два аспекта — вътреболнична (преживяемост до изписване) и отдалечена (до 60 месеца проследяване) — чрез метода на Kaplan–Meier, с сравнение между групите посредством log-rank тест и оценка на рисковите отношения чрез регресия на пропорционалните рискове на Cox. Разгледани са преживяемостта по възрастови групи (над и под 80 години), ефектът на предприетата интервенционална реваскуларизация при много възрастните (със и без перкутанна коронарна интервенция, ПКИ) — съобразно основната цел на разработката — както и преживяемостта по клинична индикация (STEMI срещу обединената група NSTEMI и нестабилна стенокардия).

Вътреболнична и отдалечена преживяемост по възрастови групи

Преживяемостта на пациентите над 80 години е неблагоприятна и в двата времеви хоризонта. Още във вътреболничната фаза преживяемостта е 82% при много възрастните срещу 95.7% при по-младите. Разликата се задълбочава драматично в отдалечения период: медианата на преживяемост при над-80 е 27 месеца, а кумулативната преживяемост спада от 79% на първата година до 36% на третата и едва 23% на петата, докато при пациентите на 65–79 години медианата не е достигната, а петгодишната преживяемост е 60% — почти три пъти по-висока. В анализ на Cox възрастта над 80 години се свързва с над трикратно повишен риск от отдалечена смърт (HR 3.40; 95% CI 2.42–4.77; $p<0.001$). Този контраст очертава мащаба на риска в най-възрастната група и е фонът, на който трябва да се разглеждат всички последващи сравнения.

Таблица 27. Вътреболнична и отдалечена преживяемост по възрастови групи.

Показател	≥ 80 г	< 80 г
Брой пациенти / отдалечени събития	176 / 134	115 / 46
Вътреболнична преживяемост	82.4%	95.7%
Медиана на отдалечена преживяемост (мес.)	27	не е достигната
1-годишна преживяемост	79%	96%
3-годишна преживяемост	36%	84%
5-годишна преживяемост	23%	60%

Риск от отдалечена смърт за възраст ≥ 80 г. спрямо < 80 г. (Cox): HR 3.40 (95% CI 2.42–4.77); p<0.001.

Преживяемост със и без перкутанна коронарна интервенция

Разликата в преживяемостта между пациентите с и без ПКИ е драматична. При подложените на ПКИ медианата на преживяемост е 33 месеца, а петгодишната преживяемост — 27%, докато при неинтервенираните пациенти медианата е едва 12 месеца, а тригодишната и петгодишната преживяемост спадат до 6% (log-rank p<0.001). В некоригиран анализ на Cox липсата на ПКИ се свързва с над трикратно повишен риск от смърт (HR 3.14; 95% CI 2.07–4.77), а след корекция за възраст, левокамерна функция, CRP и изходна бъбречна функция асоциацията се запазва и дори се усилва (HR 4.43; 95% CI 1.64–11.97; p=0.003).

Този резултат обаче трябва да се тълкува с изключително внимание и не бива да се приема като директно доказателство за причинно-следствен ефект на ПКИ върху преживяемостта. Решаващият фактор е обяснимият по индикация подбор на пациентите: неинтервенираните пациенти са системно по-тежко болни и по-крехки — с многократно по-високи стойности на CRP (медиана 35 срещу 7.4 mg/l), по-често в състояние на кардиогенен шок и с по-напреднала съпътстваща патология. При тях ПКИ не е предприета именно защото тежестта на състоянието или крехкостта са я правели непрепоръчителна или безполезна — тоест те са били с висок риск от смърт независимо от интервенцията. Ето защо голяма част от наблюдаваната разлика отразява различията в изходния риск, а не самостоятелния ефект на процедурата. Коригираният анализ отчасти адресира това объркване и запазването на асоциацията след корекция подсказва възможен реален принос на реваскуларизацията, но той почива на малка пълна извадка (n=52) и остава ориентировъчен. Надеждната оценка на ефекта на ПКИ изисква методи за контрол на подбора (например анализ по склонност към лечение) и в крайна сметка — рандомизирани данни.

Таблица 28. Преживяемост и риск от смърт със и без ПКИ (пациенти над 80 г.).

Показател	С ПКИ (n=143)	Без ПКИ (n=33)
Медиана на преживяемост (мес.)	33	12
1-годишна преживяемост	86%	48%
3-годишна преживяемост	43%	6%

Показател	С ПКИ (n=143)	Без ПКИ (n=33)
5-годишна преживяемост	27%	6%
Риск от смърт (Cox) — референция: с ПКИ	Риск от смърт (Cox) — референция: с ПКИ	Риск от смърт (Cox) — референция: с ПКИ
HR без ПКИ, некоригиран	3.14 (2.07–4.77); p<0.001	3.14 (2.07–4.77); p<0.001
HR без ПКИ, коригиран*	4.43 (1.64–11.97); p=0.003	4.43 (1.64–11.97); p=0.003

Преживяемост по клинична индикация: STEMI срещу NSTEMI + нестабилна стенокардия

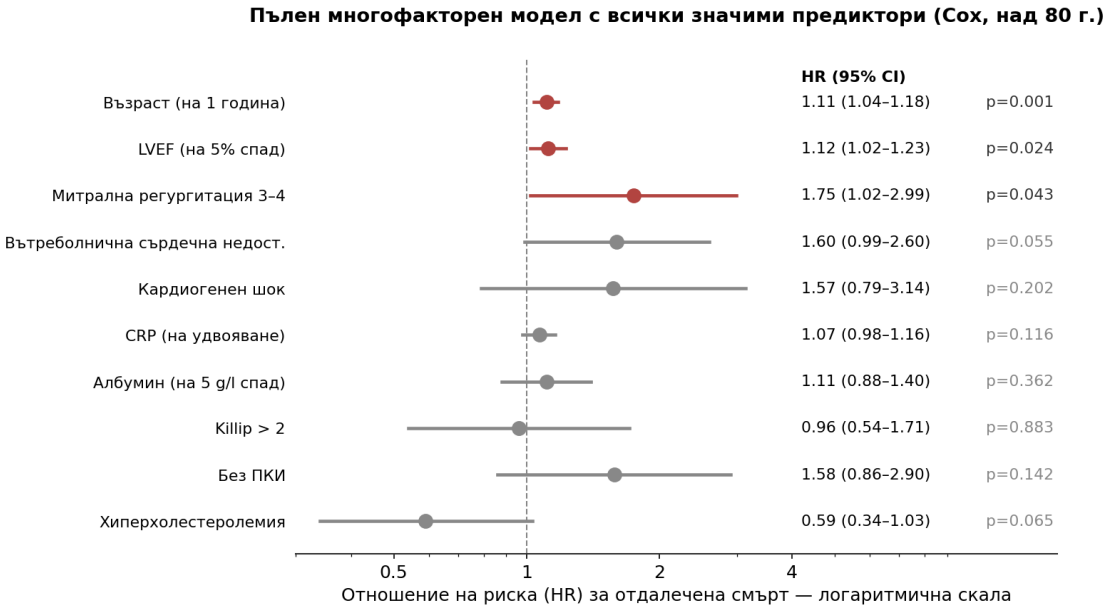
При сравнение на пациентите със STEMI спрямо обединената група с NSTEMI и нестабилна стенокардия не се установи достоверна разлика в отдалечената преживяемост. Медианата на преживяемост е 28 месеца при STEMI и 24 месеца при NSTEMI + нестабилна стенокардия, а кривите на преживяемост практически се припокриват (петгодишна преживяемост съответно 22% и 24%; log-rank p=0.74; HR 0.94, 95% CI 0.66–1.34). Тази липса на разлика е в съответствие с наблюдаваното при останалите показатели: при много възрастните пациенти видът на острата коронарна изява има ограничено значение за отдалечената прогноза, която се определя от кумулативния хроничен товар, а не от типа на индексното събитие.

Преживяемост по проведено лечение и клинична индикация

Кръстосването на проведеното лечение (ПКИ) с клиничната индикация при много възрастните дава допълнителна и поучителна картина. Разликата в преживяемостта между интервенирани и неинтервенирани пациенти се запазва и в двете индикации (log-rank p<0.001), което потвърждава последователността на наблюдението. По-съществено обаче е това, което разбивката разкрива за подбора на пациентите. Групата на пациентите със STEMI без проведена ПКИ е малобройна (n=11), но крайно показателна: медианата на преживяемост при тях е едва 1 месец, а осем от единадесетте загиват още по време на болничния престой. Това не отразява „пропусната полза от ПКИ“, а обратното — това са пациенти, постъпили в катастрофално състояние (кардиогенен шок, механични усложнения, късно представяне), при които интервенция не е била възможна или смислена. Именно тази група е най-ясната илюстрация на обяснимия по индикация подбор, който стои зад цялата наблюдавана разлика ПКИ/без ПКИ. Резултатите в отделните клетки следва да се тълкуват с внимание поради малкия им обем.

Малкият брой пациенти в подгрупите без ПКИ (особено STEMI без ПКИ, n=11) ограничава надеждността; разликите са доминирани от подбора по индикация.

Преживяемост по всички статистически значими предиктори



Фигура 2. Пълен многофакторен модел (Cox) на отдалечената смъртност при пациентите над 80 години. Независими предиктори: възраст, LVEF и значима митрална регургитация.

Систематичното изследване на всички кандидат-предиктори чрез log-rank тест за отдалечената преживяемост при пациентите над 80 години очерта ясна група от статистически значими показатели, които се групират в няколко оси. Демографската ос е представена от възрастта над 85 години (петгодишна преживяемост 6% срещу 29%; HR 3.04). Тежестта на хемодинамичната и сърдечната недостатъчност се отразява от клас по Killip над 2 (HR 1.94), кардиогенния шок (HR 2.28; петгодишна преживяемост 0%) и вътреболничната сърдечна недостатъчност (HR 2.01). Сърдечната структура и функция — от намалената левокамерна функция под 40% (HR 2.10) и значимата митрална регургитация (HR 2.04). Възпалителният и хранителният товар — от CRP над 10 mg/l (HR 1.59) и албумина под 37 g/l (HR 1.55). Всички тези показатели разделят достоверно кривите на преживяемост. За разлика от тях, хемоглобинът, бъбречната функция (изходна и остра), диабетът, прекараният инфаркт, полът и коморбидностите като ХБН и белодробна болест не достигнаха достоверност при този анализ — в част от случаите (хемоглобин, бъбречна функция) поради градуирания, а не прагов характер на връзката им, а в друга — поради обезсилване на прогностичния сигнал от доминиращия фонов риск при много възрастните.

Отделно внимание заслужава хиперхолестеролемията, която показа силна, но парадоксална връзка — пациентите с регистрирана хиперхолестеролемия имат по-добра преживяемост (петгодишна 28% срещу 10%; HR 0.41). Тази „обратна епидемиология“ е добре описана при много възрастните и не отразява защитен ефект на високия холестерол, а факта, че наличието на хиперхолестеролемия като диагноза маркира по-малко крехки пациенти, подложени на статинова терапия и с по-съхранен метаболитен резерв. Затова

тази асоциация не бива да се тълкува причинно и подлежи на внимателно третиране в модела.

Таблица 30. Статистически значими предиктори на отдалечената преживяемост (едномерни, пациенти над 80 г.).

Предиктор	HR (95% CI)	p	5-год. (рисков / остал.)
Възраст > 85 г	3.04 (2.09–4.43)	<0.001	6% / 29%
Без ПКИ	3.14 (2.07–4.77)	<0.001	6% / 27%
Кардиогенен шок	2.28 (1.42–3.66)	<0.001	0% / 26%
LVEF < 40%	2.10 (1.46–3.02)	<0.001	6% / 29%
Митрална регургитация 3–4	2.04 (1.35–3.08)	<0.001	12% / 25%
Вътреболнична сърдечна недост.	2.01 (1.39–2.91)	<0.001	15% / 26%
Killip клас > 2	1.94 (1.37–2.73)	<0.001	12% / 30%
CRP > 10 mg/l	1.59 (1.12–2.24)	0.007	13% / 29%
Албумин < 37 g/l	1.55 (1.08–2.22)	0.014	14% / 27%
Хиперхолестеролемия*	0.41 (0.28–0.59)	<0.001	28% / 10%

По-долу всяка от значимите криви на преживяемост е представена поотделно, придружена от кратък коментар.

Дори в рамките на групата над 80 години възрастта запазва силата си на предиктор: преминаването на 85-годишната граница понижава петгодишната преживяемост от 29% на едва 6% (HR 3.04). Това показва, че биологичното стареене продължава да натрупва риск и в най-напредналата възраст — „много възрастните“ не са хомогенна група, а самата възраст остава водеща прогностична ос.

Кривите се разделят драматично в полза на интервенираните пациенти, но — както беше обсъдено подробно — тази разлика е доминирана от обяснимия по индикация подбор: неинтервенираните са били изходно много по-тежко болни и по-крехки. Затова кривата отразява по-скоро тежестта на изходното състояние, отколкото самостоятелен ефект на самата процедура върху преживяемостта.

Наличието на сърдечна недостатъчност при постъпване (клас по Killip над 2) почти удвоява риска (HR 1.94) и понижава петгодишната преживяемост до 12%. Класът по Killip остава мощен прогностичен маркер и при много възрастните, отразявайки хемодинамичния резерв на пациента в острата фаза на събитието.

Кардиогенният шок е най-неблагоприятният остър признак — нито един пациент над 80 години с шок не преживява пет години. Кривата пада стръмно още в първите месеци, отразявайки катастрофалната хемодинамична недостатъчност. Малкият брой пациенти (n=21) не омаловажава драматичната прогностична тежест на находката.

Развитието или влошаването на сърдечна недостатъчност по време на болничния престой (HR 2.01) сигнализира ограничен миокарден резерв и очертава траен риск и в

отдалечения период. Този показател маркира прехода към „отказващо“ сърце и е тясно свързан с намалената левокамерна функция.

Намалената левокамерна функция е структурният субстрат зад голяма част от останалите маркери и е най-силният ехокардиографски разделител (HR 2.10; петгодишна преживяемост 6% срещу 29%). Тя отразява едновременно острото миокардно увреждане и натрупания през годините сърдечен резерв, поради което се държи като маркер на кумулативния товар.

Значимата митрална регургитация понижава преживяемостта достоверно (HR 2.04). Заслужава да се отбележи, че при простото сравнение на смъртността тази връзка беше само тенденция — времевият анализ на преживяемостта, който отчита и момента на настъпване на събитието, разкрива реалната ѝ прогностична стойност, недоловима при по-грубия анализ.

Повишеният CRP разделя кривите достоверно (HR 1.59), потвърждавайки възпалителната ос на риска. Сигналът е по-умерен от този на структурните сърдечни маркери, но устойчив, и интегрира както острото възпаление от миокардното увреждане, така и хроничното нискостепенно възпаление на стареенето.

Ниският албумин (HR 1.55) въвежда хранителната и крехкостна ос в прогнозата — маркер на недохранване, катаболизъм и обща крехкост. Той добавя измерение, което е относително независимо от сърдечните показатели, и е в съответствие с растящите доказателства за прогностичната роля на хранителния статус при възрастните пациенти с ОКС.

Тази крива изисква специално тълкуване: пациентите с регистрирана хиперхолестеролемия имат по-добра преживяемост (HR 0.41) — посока, обратна на очакваната. Това е класическата обратна епидемиология при много възрастните: наличието на хиперхолестеролемия като диагноза маркира по-малко крехки, подложени на статинова терапия пациенти, докато ниският холестерол в тази възраст често съпътства крехкост, недохранване и скрито заболяване. Кривата не отразява защитен ефект на холестерола и не бива да се тълкува причинно.

Ефект на перкутанната коронарна интервенция върху преживяемостта по клинична индикация

Оценката на ефекта на реваскуларизацията върху преживяемостта е основна цел на разработката. Поради това връзката между проведената перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) и отдалечената преживяемост беше разгледана поотделно в двете основни клинични форми при пациентите над 80 години — STEMI и обединената група с NSTEMI и нестабилна стенокардия — както и с оценка на това дали ефектът се различава между тях.

STEMI

При пациентите със STEMI разликата в преживяемостта между интервенирани и неинтервенирани е много голяма (без ПКИ HR 4.27; 95% CI 2.17–8.40). Тази разлика обаче трябва да се тълкува предпазливо поради особения състав на групата без ПКИ, която е малобройна (n=11) и крайно селектирана: медианата на преживяемост при тези пациенти е едва един месец, а осем от единадесетте загиват още по време на болничния престой. Това не са пациенти, при които ПКИ е била пропусната, а катастрофални постъпвания (кардиогенен шок, механични усложнения, късно представяне), при които интервенция не е била технически възможна или клинично уместна. При STEMI първичната ПКИ е утвърден животоспасяващ стандарт и не подлежи на рандомизирано оспорване по етични съображения; наблюдаваната тук разлика отразява именно това — че лишените от реперфузия много възрастни пациенти със STEMI са тези с непреодолима остра катастрофа.

NSTEMI и нестабилна стенокардия

При обединената група с NSTEMI и нестабилна стенокардия сравнението е по-балансирано и по-информативно (без ПКИ n=22). И тук липсата на ПКИ се свързва достоверно с по-ниска преживяемост (HR 3.30; 95% CI 1.84–5.92), като — за разлика от общия многофакторен модел — асоциацията се запазва достоверна и след коригиране за възраст, левокамерна функция и CRP (HR 2.38; 95% CI 1.18–4.77; p=0.015). Този резултат е в съответствие с рандомизираните доказателства при много възрастните: проучването After Eighty, проведено именно при пациенти на възраст над 80 години с NSTEMI или нестабилна стенокардия, установи, че инвазивната стратегия достоверно намалява комбинирания изход (миокарден инфаркт, спешна реваскуларизация, инсулт и смърт), с полза, задържаща се при дългосрочно проследяване. Тоест при подходящо подбрани много възрастни пациенти с NSTEMI реваскуларизацията носи реална клинична полза, макар че конкретният ефект върху общата смъртност остава по-несигурен в отделните проучвания.

Таблица 31. Преживяемост със и без ПКИ по клинична индикация (пациенти над 80 г.).

Група	Вътреб. смърт	Медиана (мес.)	1-год.	3-год.	5-год.
STEMI — без ПКИ HR 4.27 (2.17–8.40)	STEMI — без ПКИ HR 4.27 (2.17–8.40)	STEMI — без ПКИ HR 4.27 (2.17–8.40)	STEMI — без ПКИ HR 4.27 (2.17–8.40)	STEMI — без ПКИ HR 4.27 (2.17–8.40)	STEMI — без ПКИ HR 4.27 (2.17–8.40)
STEMI + ПКИ (n=99)	17/99	29	81%	39%	25%
STEMI + без ПКИ (n=11)	8/11	1	27%	0%	0%
NSTEMI/UA — без ПКИ HR 3.30 (1.84–5.92); коригиран 2.38 (1.18–4.77)	NSTEMI/UA — без ПКИ HR 3.30 (1.84–5.92); коригиран 2.38 (1.18–4.77)	NSTEMI/UA — без ПКИ HR 3.30 (1.84–5.92); коригиран 2.38 (1.18–4.77)	NSTEMI/UA — без ПКИ HR 3.30 (1.84–5.92); коригиран 2.38 (1.18–4.77)	NSTEMI/UA — без ПКИ HR 3.30 (1.84–5.92); коригиран 2.38 (1.18–4.77)	NSTEMI/UA — без ПКИ HR 3.30 (1.84–5.92); коригиран 2.38 (1.18–4.77)
NSTEMI/UA + ПКИ (n=44)	1/44	38	98%	52%	31%
NSTEMI/UA + без ПКИ (n=22)	5/22	14	59%	9%	9%

Взаимодействие и тълкуване

Тестът за взаимодействие между проведената ПКИ и клиничната индикация не е достоверен (p=0.30), тоест не се установява статистически значима разлика в силата на връзката между двете форми — макар че оценката при STEMI почива на много малка неинтервенирана група. Общата интерпретация изисква баланс. От една страна, наблюдаваната в кохортата разлика в преживяемостта надценява ефекта на процедурата поради обяснимия по индикация подбор — най-тежко болните и крехки пациенти не получават ПКИ и умират независимо от нея; затова в напълно коригирания модел върху цялата извадка самостоятелната връзка отслабва. От друга страна, това не означава, че реваскуларизацията е без полза. При STEMI първичната ПКИ е безспорно животоспасяваща, а при NSTEMI и нестабилна стенокардия рандомизираните данни (After Eighty) подкрепят инвазивната стратегия за намаляване на исхемичните събития, като в настоящата кохорта връзката се запазва и след коригиране за тежестта. Тоест дискусията е за размера на ползата и за правилния подбор на пациентите (включително оценка на крехкостта), а не за това дали реваскуларизацията изобщо помага.

Процедурни и ангиографски характеристики на перкутанната коронарна интервенция

Настоящата глава анализира процедурните и ангиографските особености на перкутанната коронарна интервенция (ПКИ) при пациентите над 80 години. Разгледани са три равнища: съпоставка с групата на възраст 65–79 години; разпределение на стратегията вътре в най-възрастната група според клиничната индикация; и връзка на процедурните и ангиографските показатели с вътреболничния и отдалечения изход. Количествените процедурни данни (съдов достъп, обем контраст, процедурно време, брой и дължина на стентовете) за пациентите над 80 години бяха допълнени от първичните инвазивни протоколи, а качествените ангиографски и лезионни характеристики (брой засегнати съдове, виновен съд, тортуозност, калциноза, оклузия, тромбоза и приложени техники) са взети от регистрираните ангиографски описания. Анализите са проведени на пълни случаи, като броят на включените пациенти е посочен за всеки показател.

Процедурни характеристики: над 80 години спрямо 65–79 години

Съпоставката на количествените процедурни характеристики между двете възрастови групи показва изненадваща степен на сходство. Обемът на интервенцията — измерен чрез процедурното време, броя имплантирани стентове и общата им дължина — е практически еднакъв, без статистически значими разлики. Единствената съществена разлика е в избора на съдов достъп: при много възрастните феморалният достъп е използван над два пъти по-често (17.7% срещу 7.8%; p=0.033), което отразява по-високата честота на извитост и калциноза на периферните артерии в напреднала възраст. Веднъж взето решението за реваскуларизация, процедурата при много възрастните е проведена със сходен обем и пълнота като при по-младите.

Таблица 32. Количествени процедурни характеристики по възрастови групи.

Показател	65–79 г. (n=115)	≥80 г. (n≈142)	p
Радиален достъп, %	92.2%	82.3%	0.033
Феморален достъп, %	7.8%	17.7%	0.033
Процедурно време, min	50 (40–60)	50 (40–60)	0.98
Брой стентове	1 (1–2)	1 (1–2)	0.14
Обща дължина на стентове, mm	25 (15–38)	24 (15–34)	0.29
≥2 стента, %	36.0%	26.8%	0.15
Само балонна дилатация, %	17.5%	22.5%	0.41

Непрекъснатите показатели са медиана (интерквартилен размах). Обемът контраст не е сравняван — не е наличен за групата 65–79 години.

Радиалният достъп остава преобладаващ и в двете групи, но при много възрастните феморалният подход е приложен над два пъти по-често — технически обусловена разлика, която следва да се отчита предвид по-високия риск от съдови усложнения на феморалния достъп.

Ангиографски и лезионни характеристики по възрастови групи

Ангиографската характеристика на коронарната анатомия разкрива ключовата разлика между възрастовите групи — не в тежестта на болестта, а в техническата ѝ сложност. Пациентите над 80 години показват значително по-често трудни за интервениране особености: коронарна тортуозност при 26.6% срещу едва 6.1% при по-младите ($p<0.001$) и коронарна калциноза при 44.0% срещу 16.5% ($p<0.001$). Тази по-неблагоприятна анатомия намира израз и в техниката — балонната предилатация е приложена при 90.8% от много възрастните срещу 67.8% при по-младите ($p<0.001$), с тенденция към по-често използване на некомплайънтен (NC) балон. Същевременно показателите, отразяващи тежестта и разпространението на болестта — броят засегнати съдове (многосъдова болест 65% срещу 62%), тоталната или субтотална оклузия, засягането на проксималния LAD и на ствола, наличието на тромбоза — не се различават достоверно между групите. Виновният съд е най-често предната десцендентна артерия (LAD) и в двете групи. Особено съществено е, че въпреки по-сложната анатомия финалният ангиографски резултат е съпоставим: успешен коронарен кръвоток TIMI 3 е постигнат при 84.4% от много възрастните срещу 89.6% при по-младите ($p=0.34$), без значима разлика. С други думи, напредналата възраст носи технически по-предизвикателна, но не и по-напреднала по разпространение коронарна болест, а опитният интервенционален екип постига сходна честота на успешна реперфузия.

Таблица 33. Ангиографски и лезионни характеристики по възрастови групи.

Показател	65–79 г. (n=115)	≥80 г. (n=109)	p
Проксимален LAD	27.0%	27.5%	1.00
Стволова стеноза (LM)	4.3%	8.3%	0.35
Тотална/субтотална оклузия	78.9%	71.6%	0.26

Показател	65–79 г. (n=115)	≥80 г. (n=109)	p
Многосъдова болест (≥2 съда)	62.3%	65.1%	0.76
Повече от един виновен съд	13.0%	12.8%	1.00
Тромбоза	61.7%	72.5%	0.12
Коронарна тортуозност	6.1%	26.6%	<0.001
Коронарна калциноза	16.5%	44.0%	<0.001
Тромбаспирация	23.5%	17.4%	0.34
Балонна предилатация	67.8%	90.8%	<0.001
NC балон	16.5%	26.6%	0.094
Постдилатация	41.7%	36.7%	0.53
Финален TIMI 3 (успех)	89.6%	84.4%	0.34

Стойностите са дял пациенти с наличния признак. Данните обхващат пациентите с регистрирано ангиографско описание.

Много възрастните пациенти имат значително по-често коронарна тортуозност, калциноза и нужда от балонна предилатация — белези на технически по-сложна анатомия — при съпоставима честота на тромбоза и тотална оклузия. По-предизвикателната анатомия не се съпровожда от по-лош финален ангиографски резултат.

Процедурни характеристики по клинична индикация при пациентите над 80 години

Вътре в групата над 80 години стратегията на реваскуларизация закономерно следва клиничната индикация. При STEMI, където е налице ясна тромботична оклузия на виновната артерия, почти всички процедури завършват с имплантиране на стент (само 14% са били единствено балонна дилатация), а общата дължина на имплантирания стент е най-голяма (медиана 26 mm). Обратно, при NSTEMI и особено при нестабилната стенокардия делът на процедурите само с балон нараства значително (36% и 44%; p=0.001), а стентовият товар е по-нисък (18 и 14 mm; p<0.001). Обемните показатели на процедурата (процедурно време, обем контраст) не се различават. Този градиент отразява различната патоанатомия — острата тромботична оклузия при STEMI изисква сигурно стентиране на ясния виновник, докато при синдромите без ST-елевация лезиите по-често са дифузни, рестенотични или с несигурна значимост, при които се прибягва до балонна ангиопластика (в част от случаите с медикамент-отделящ балон) или по-консервативен подход. Детайлното лезионно охарактеризиране (тортуозност, калциноза, оклузия) в регистрираните ангиографски описания е концентрирано предимно в групата STEMI, поради което не позволява надеждно формално сравнение по индикация.

Таблица 34. Процедурни характеристики по клинична индикация (пациенти над 80 години).

Показател	STEMI (n=99)	NSTEMI (n=11)	НАП (n=33)	p
Процедурно време, min	50 (40–60)	50 (32–50)	50 (32–65)	0.53
Контраст, ml	145 (110–170)	150 (120–165)	133 (100–186)	0.96
Брой стентове	1 (1–2)	1 (0–1)	1 (0–1)	0.012
Обща дължина на стентове, mm	26 (18–36)	18 (0–23)	14 (0–26)	<0.001

Показател	STEMI (n=99)	NSTEMI (n=11)	НАП (n=33)	p
Радиален достъп, %	83%	73%	84%	0.68
Само балонна дилатация, %	14%	36%	44%	0.001

НАП — нестабилна ангина пекторис. Непрекъснатите показатели са медиана (интерквартилен размах).

При STEMI реваскуларизацията почти винаги включва стентиране с най-голяма обща дължина, докато при NSTEMI и нестабилна стенокардия делът на само-балонните процедури нараства чувствително — отражение на различната патоанатомия.

Процедурни и ангиографски характеристики и изход

Връзката на процедурните и ангиографските показатели с изхода разкрива важно разграничение. Количествените процедурни характеристики — съдов достъп, обем контраст, процедурно време, брой и дължина на стентовете — не се очертават като самостоятелни определящи фактори за отдалечената преживяемост; всички остават статистически незначими в едномерния анализ на Cox, а слабите тенденции (гранично по-лоша преживяемост при феморален достъп, HR 1.52, p=0.095, и при само-балонни процедури, HR 1.34, p=0.21) се обясняват със сложността на лезията и подбора на пациента, а не с причинен ефект на техниката.

Таблица 35. Количествени процедурни показатели и риск от отдалечена смърт (едномерен Cox, ≥80 г.).

Показател	HR (95% CI)	p
Феморален достъп (спрямо радиален)	1.52 (0.93–2.48)	0.095
Само балонна дилатация	1.34 (0.85–2.09)	0.21
Процедурно време (на +10 min)	1.07 (0.98–1.17)	0.13
Обем контраст (на +10 ml)	0.97 (0.93–1.01)	0.16
Обща дължина на стентове (на +10 mm)	0.91 (0.81–1.02)	0.12
Брой стентове (на +1)	0.82 (0.66–1.03)	0.086

Нито един количествен процедурен показател не е самостоятелен предиктор на отдалечената смъртност — всички доверителни интервали пресичат единицата.

Илюстрация на този принцип е и кривата на преживяемост по съдов достъп: пациентите с феморален достъп показват тенденция към по-ниска преживяемост (петгодишна 17% срещу 29%; медиана 24 срещу 34 месеца), но разликата не достига статистическа значимост (log-rank p=0.087) и отразява по-неблагоприятния съдов и общ статус на тези пациенти, а не самостоятелен вреден ефект на достъпа.

Пациентите с феморален достъп показват тенденция към по-ниска преживяемост, която не достига статистическа значимост (log-rank p=0.087). Тенденцията отразява по-неблагоприятния съдов и общ статус на пациентите, при които радиалният достъп е бил технически невъзможен.

Ангиографските характеристики обаче разкриват ясна закономерност: прогностична стойност носят не белезите на техническата сложност, а тези на застрашения обем миокард.

Засягането на проксималния LAD се свързва достоверно както с по-висока вътреболнична смъртност (30.0% срещу 10.1%; p=0.017), така и с по-лоша отдалечена преживяемост (HR 1.63; p=0.044; петгодишна преживяемост 17% срещу 33%; медиана 19 срещу 35 месеца; log-rank p=0.039). Аналогично, тоталната или субтотална оклузия (HR 1.98; p=0.013) и стволовата стеноза (HR 2.00; p=0.052) утежняват отдалечената прогноза. Обратно — и това е особено показателно — белезите на техническата сложност (коронарна тортуозност, калциноза), броят засегнати съдове и финалният TIMI-поток нямат самостоятелна прогностична стойност. Този контраст е клинично последователен: прогнозата се определя от локализацията и обема на застрашения миокард (проксимален LAD, оклузия, ствол), а не от това колко трудна технически е била процедурата. Резултатът потвърждава и разширява наблюдението от многофакторния модел, в който проксималният LAD се утвърди като независим предиктор на вътреболничната смъртност.

Таблица 36. Ангиографски показатели и риск от отдалечена смърт (едномерен Cox, ≥80 г.).

Показател	HR (95% CI)	p
Стволова стеноза (LM)	2.00 (1.00–4.02)	0.052
Тотална/субтотална оклузия	1.98 (1.15–3.40)	0.013
Проксимален LAD	1.63 (1.01–2.63)	0.044
Многосъдова болест (≥2 съда)	1.23 (0.76–1.99)	0.40
Тромбоза	1.16 (0.70–1.94)	0.56
Коронарна калциноза	1.14 (0.73–1.79)	0.57
Коронарна тортуозност	0.70 (0.42–1.20)	0.19
Финален TIMI <3	0.98 (0.53–1.81)	0.95

Прогностична стойност имат показателите на застрашения миокард (проксимален LAD, тотална оклузия, стволова стеноза), но не и белезите на техническата сложност (тортуозност, калциноза) или разпространението (брой съдове) и успешността на реперфузията (TIMI).

Пациентите със засегнат проксимален LAD имат достоверно по-ниска отдалечена преживяемост (петгодишна 17% срещу 33%; медиана 19 срещу 35 месеца; log-rank p=0.039) — отражение на по-големия обем застрашен миокард при проксималната локализация.

Взаимовръзки между процедурните и ангиографските характеристики

Освен самостоятелното значение на отделните процедурни и ангиографски показатели, техните взаимовръзки разкриват как анатомията на лезията определя техниката на интервенцията и с какви последствия. Настоящата глава разглежда три групи такива връзки при пациентите над 80 години: как коронарната калциноза налага по-интензивна подготовка на лезията; как тортуозността и многосъдовата болест удължават процедурата; и как изборът на съдов достъп се отразява на риска от кървене и на хемоглобина. Тези анализи са едномерни и описателни — те очертават клинично логични зависимости, а не причинни ефекти.

Калцинозата — водещ фактор на процедурната сложност

Коронарната калциноза се очертава като най-мощният единичен фактор, определящ техниката на интервенцията. Наличието на калциноза увеличава драматично нуждата от модификация и подготовка на лезията: некомплайънтен (NC) балон е използван при 54% от калцираните лезии срещу едва 5% при некалцираните (OR 22.9; p<0.001), постдилатация — при 67% срещу 13% (OR 13.3; p<0.001), балони с малък диаметър (<2.0 mm) — при 33% срещу 8% (OR 5.6; p=0.001), а балонната предилатация е практически задължителна (98% срещу 85%; p=0.040). Съответно броят на използваните балони е по-голям (медиана 2 срещу 1; p<0.001), процедурата е значително по-дълга (медиана 60 срещу 40 минути; p<0.001) и изисква повече контрастна материя (160 срещу 130 ml; p<0.001). Показателно е обаче, че калцинозата не увеличава броя или дължината на имплантираните стентове — тя изисква повече подготовка на лезията (балони, ротация, модификация), но не и повече метал. Този модел отразява добре познатата клинична истина, че калцият е основно предизвикателство за разгъването на стента и за оптималния резултат, а не за самото стентиране.

Калцираните лезии изискват многократно по-често NC балон, постдилатация и балони с малък диаметър — техники за модификация на калция, а не за самото стентиране.

Тортуозност и многосъдова болест — удължаване на процедурата

Два други анатомични фактора удължават и усложняват процедурата, макар и по-умерено от калцинозата. Коронарната тортуозност — затрудняваща доставянето на устройствата — увеличава процедурното време (медиана 50 срещу 45 минути; p=0.014) и броя на използваните балони (2 срещу 1; p=0.021), с тенденция към повече контраст (160 срещу 140 ml; p=0.061). Многосъдовата болест, от своя страна, удължава процедурата (50 срещу 40 минути; p=0.002) и увеличава обема контраст (150 срещу 120 ml; p=0.029), но не и броя на стентовете — отражение на преобладаващо насочения към виновната лезия подход при много възрастните, при който съпътстващите лезии често се оставят за етапно поведение или се третират консервативно. Така и тортуозността, и многосъдовата болест натоварват процедурата откъм време и контраст, без непременно да увеличават стентовия товар.

Таблица 38. Тортуозност, многосъдова болест и натоварване на процедурата (над 80 години).

Показател	Отсъства	Налична	p
Коронарна тортуозност (налична спрямо отсъства)	Коронарна тортуозност (налична спрямо отсъства)	Коронарна тортуозност (налична спрямо отсъства)	Коронарна тортуозност (налична спрямо отсъства)
Процедурно време, min	45	50	0.014
Брой балони	1	2	0.021
Контраст, ml	140	160	0.061

Показател	Отсъства	Налична	p
Многосъдова болест (≥2 съда спрямо едносъдова)	Многосъдова болест (≥2 съда спрямо едносъдова)	Многосъдова болест (≥2 съда спрямо едносъдова)	Многосъдова болест (≥2 съда спрямо едносъдова)
Процедурно време, min	40	50	0.002
Контраст, ml	120	150	0.029
Брой стентове	1	1	0.46

Стойностите са медиани.

Съдов достъп, кървене и хемоглобин

Изборът на съдов достъп има ясно измеримо отражение върху безопасността. Феморалният достъп се свързва с чувствително по-висока честота на вътреболнично кървене — в цялата кохорта 29.4% срещу 7.7% при радиалния достъп (p=0.001), а в самата група над 80 години 28.0% срещу 13.0% (p=0.074; същата посока, но при по-малка мощност поради ограничения брой феморални процедури). Това кървене намира обективен израз и в хемоглобина: пациентите с феморален достъп достигат по-нисък надир на хемоглобина (медиана 119 срещу 126 g/l; p=0.008) и претърпяват по-голям спад в стойностите му (медиана 7 срещу 4 g/l; p=0.015). Честотата на кръвопреливане е ниска и в двете групи (2.9% срещу 1.8%; без достоверна разлика), което отразява предимно клинично значимите, но не масивни кръвоизливи. Тези находки възпроизвеждат в собствената кохорта добре установеното предимство на радиалния достъп по отношение на кръвоизливите — предимство от особено значение при много възрастните, които са изложени на висок риск от кървене. Същевременно връзката е повлияна и от подбора, тъй като феморалният достъп се използва по-често именно при по-сложните пациенти, при които радиалният подход е технически невъзможен.

Таблица 39. Съдов достъп, кървене и хемоглобин.

Показател	Радиален	Феморален	p
Цяла кохорта	Цяла кохорта	Цяла кохорта	Цяла кохорта
Вътреболнично кървене, %	7.7%	29.4%	0.001
Най-нисък хемоглобин, g/l (медиана)	126	119	0.008
Спад в хемоглобина, g/l (медиана)	4	7	0.015
Кръвопреливане, %	1.8%	2.9%	0.51
Пациенти над 80 години	Пациенти над 80 години	Пациенти над 80 години	Пациенти над 80 години
Вътреболнично кървене, %	13.0%	28.0%	0.074

Феморалният достъп се свързва с почти четирикратно по-висока честота на вътреболнично кървене и с по-голям спад в хемоглобина спрямо радиалния — обективно потвърждение на предимството на радиалния достъп по отношение на безопасността.

Терапия при изписването — анализ по възрастови групи

Медикаментозната терапия при изписване е ключов елемент от вторичната профилактика след остър коронарен синдром и включва антиагрегантна (при показания и антикоагулантна) терапия, статин, бета-блокер и инхибитор на ренин-ангиотензиновата система. Анализът обхваща пациентите, преживели до изписване — 145 на възраст над 80 години и 110 под 80 години. Разгледани са два въпроса: съществува ли „риск-лечебен парадокс“, тоест по-рядко предписване на препоръчаната терапия на много възрастните, и каква е връзката на изписната терапия с отдалечената прогноза.

Честота на медикаментозната терапия при изписване

Медикаментозната терапия при изписване е с високи честоти в двете възрастови групи и — което е важно — не се различава достоверно по възраст за нито един от основните класове. Статин получават 92% от много възрастните срещу 96% от по-младите, антиагрегантна терапия — 98% срещу 85% (дори по-често при по-възрастните, за сметка на по-честа самостоятелна антикоагулация при по-младите), бета-блокер — 78% срещу 80%, а инхибитор на ренин-ангиотензиновата система — 64% срещу 73%. Единствената по-осезаема, макар и статистически недостоверна разлика е в пълнотата на терапията: пълна тройна терапия (статин, бета-блокер и ACE-инхибитор едновременно) получават 49% от много възрастните срещу 61% от по-младите (p=0.074), а предписването на ACE-инхибитор е донякъде по-ниско. Тоест в този високоспециализиран център не се наблюдава изразен риск-лечебен парадокс — преживелите много възрастни пациенти се изписват с терапия, съответстваща на препоръките, като известен резерв за подобрение остава при пълнотата на режима и приложението на инхибитор на ренин-ангиотензиновата система.

Таблица 40. Медикаментозна терапия при изписване сред преживелите, по възрастови групи.

Медикамент	**≥ 80 г**	**< 80 г**	**p**
Статин	129/140 (92%)	106/110 (96%)	0.189
Антиагрегант (който и да е)	137/140 (98%)	93/110 (85%)	<0.001
Аспирин	126/140 (90%)	101/109 (93%)	0.508
Бета-блокер	109/140 (78%)	88/110 (80%)	0.756
ACE-инхибитор	89/140 (64%)	80/110 (73%)	0.136
Пълна тройна терапия (статин+ББ+ACEi)	69/140 (49%)	67/110 (61%)	0.074

Терапия при постъпване спрямо изписване

За да се разграничи изписната терапия от домашната терапия на пациентите преди събитието, тя беше съпоставена с медикаментите, приемани при постъпването. Съпоставката разкрива драматично и статистически високо достоверно интензифициране на вторичната профилактика след острия коронарен синдром — закономерно, но клинично показателно. При много възрастните приложението на статин нараства от 22% при постъпване на 92% при изписване, на аспирин — от 30% на 90%, на антиагрегант (включително P2Y12-инхибитор) — от 15% на 84%, на бета-блокер — от 58% на 78%, а на инхибитор на ренин-ангиотензиновата система — от 40% на 64%. Всички тези промени са

високо достоверни (McNemar p<0.001 за повечето класове). Идентичен по посока и величина скок се наблюдава и при по-младите пациенти, без съществена възрастова разлика в степента на интензифициране. Този резултат допълва и подсилва основния извод: острият коронарен синдром задейства пълноценно назначаване на вторична профилактика съгласно препоръките, при това в еднаква степен независимо от възрастта — още един аргумент срещу наличието на възрастов риск-лечебен парадокс в този център. Същевременно контрастът подчертава ниската изходна употреба на профилактична терапия преди събитието, което очертава резерв за първична профилактика в общата популация.

Таблица 41. Медикаментозна терапия при постъпване спрямо изписване, сред преживелите (McNemar).

Медикамент	< 80 г: постъпване → изписване	p	≥ 80 г: постъпване → изписване	p
Аспирин	24% → 92%	<0.001	30% → 90%	<0.001
Антиагрегант (P2Y12/друг)	7% → 77%	<0.001	15% → 84%	<0.001
Статин	21% → 96%	<0.001	22% → 92%	<0.001
Бета-блокер	45% → 80%	<0.001	58% → 78%	<0.001
АСЕ-инхибитор	34% → 73%	<0.001	40% → 64%	<0.001
Диуретик	29% → 44%	0.026	36% → 54%	<0.001
Антикоагулант	6% → 17%	<0.001	8% → 17%	0.029

Стойностите са дял пациенти сред преживелите до изписване; p — точен тест на McNemar за промяната постъпване→изписване в съответната възрастова група.

Медикаментозна терапия по клинична индикация

Разгледана по клиничната индикация, изписната терапия при много възрастните разкрива подчертана разлика между формите на остър коронарен синдром. Сред преживелите над 80 години (STEMI n=85, NSTEMI n=22, нестабилна стенокардия n=38) пациентите с NSTEMI получават най-непълна терапия — при тях приложението на аспирин е достоверно по-ниско (71% срещу 98% при STEMI; p<0.001), както и на бета-блокер (57% срещу 80%; p=0.038); числено по-ниски са и приложението на АСЕ-инхибитор (48% срещу 67%) и пълната тройна терапия (33% срещу 53%). Пациентите със STEMI, обратно, се изписват с най-пълния режим, което вероятно отразява по-ясните и протоколно задвижвани пътеки на поведение при това остро състояние. Тази закономерност възпроизвежда добре описания феномен на по-слабо интензивно лечение на пациентите с NSTEMI — по-хетерогенна, по-възрастна и по-коморбидна група — въпреки че прогнозата им често не е по-благоприятна от тази при STEMI. Находката насочва към конкретна цел за подобрение: по-последователно прилагане на вторичната профилактика именно при много възрастните пациенти с NSTEMI. Резултатът следва да се тълкува с внимание поради малкия брой пациенти в NSTEMI подгрупата.

Таблица 42. Медикаментозна терапия при изписване по клинична индикация (преживели над 80 г.).

Медикамент	STEMI (n=85)	NSTEMI (n=22)	UA (n=38)	p
Статин	81/85 (95%)	19/21 (90%)	29/34 (85%)	0.178
Аспирин	83/85 (98%)	15/21 (71%)	28/34 (82%)	<0.001
Бета-блокер	68/85 (80%)	12/21 (57%)	29/34 (85%)	0.038
ACE-инхибитор	57/85 (67%)	10/21 (48%)	22/34 (65%)	0.250
Пълна тройна терапия	45/85 (53%)	7/21 (33%)	17/34 (50%)	0.273

Връзка с отдалечената прогноза и методологични ограничения

Оценката на връзката между изписната терапия и отдалечената смъртност разкри отново възрастово зависима картина, но тук тя изисква особено внимание при тълкуването. При по-младите пациенти отделните медикаменти се асоциират с по-ниска отдалечена смъртност — например при непредписан бета-блокер смъртността е 59% срещу 32% при предписан (OR 0.33; p=0.027), а при непредписан аспирин или статин смъртността е много висока (съответно 88% и 100%, при малък брой пациенти). При много възрастните обаче нито един от медикаментите не показва достоверна връзка със смъртността, а сумарният показател за пълнота на терапията е практически плосък (смъртност 71–77% при 1–3 медикамента).

Този резултат не бива да се тълкува като липса на ефект от препоръчаната терапия при много възрастните. Няколко методологични фактора обезсилват едномерния сигнал в тази група. На първо място стои объркването по индикация: изборът дали да се предпише даден медикамент при много възрастния пациент се определя от крехкост, съпътстваща патология, противопоказания и очаквана продължителност на живота — тоест самото предписване е маркер за по-добро изходно състояние, а непредписването — за по-тежко болни пациенти. На второ място действа ефектът на конкуриращите рискове: при отдалечена смъртност около 76%, определяна предимно от не-сърдечни причини, кардиопротективният ефект на терапията (насочен към сърдечно-съдовата смърт) се разтваря. Не на последно място, групите без съответната терапия са малки (напр. само 11 пациенти без статин), което прави оценките нестабилни. Рандомизираните и кохортните данни продължават да подкрепят приложението на вторичната профилактика и при възрастните пациенти; едномерната липса на сигнал тук е артефакт на посочените фактори, а не доказателство за неефективност. Практическото следствие за прогностичния модел е важно: изписните медикаменти не бива да се включват наивно като „защитни“ предиктори, тъй като това би обърнало причинно-следствената връзка — те отразяват по-скоро годността за лечение, отколкото самостоятелен ефект.

Многофакторен рисков модел за пациентите над 80 години

Въз основа на установените едномерни предиктори беше изграден многофакторен рисков модел за пациентите над 80 години — отделно за вътреболничната и за отдалечената прогноза, съгласно седмата задача на разработката. За вътреболничната смъртност е използвана логистична регресия, а за отдалечената — регресия на пропорционалните

рискове на Cox. Предикторите бяха предварително подбрани така, че да представят различните оси на риска, установени в предходните раздели — възраст, левокамерна функция, възпаление (CRP), хранителен статус (албумин) и тежест на сърдечната недостатъчност (клас по Killip) — като, съобразно основната цел на проучването, беше включена и проведената реваскуларизация (ПКИ). Анализите са на пълни случаи, а вътрешната валидност е оценена чрез бутстрап корекция за оптимизъм.

Модел за вътреболнична прогноза

Моделът за вътреболнична смъртност е ограничен от малкия брой събития (29 при 162 анализирани пациенти), поради което включва само три предиктора. И трите допринасят самостоятелно: по-високият GRACE скор (OR 1.22 на всеки 10 точки), по-ниската левокамерна функция (OR 1.26 на всеки 5% спад) и липсата на ПКИ (OR 4.58). Моделът постига добра дискриминация — площ под ROC-кривата 0.82, което е подобрение спрямо самостоятелния GRACE (0.73). Силната връзка на липсата на ПКИ с вътреболничната смърт трябва да се тълкува с внимание — тя до голяма степен отразява катастрофалните постъпвания (пациенти със STEMI в шок, при които интервенция не е била възможна), обсъдени в раздела за преживяемостта.

Площ под ROC-кривата (AUC) на модела: 0.82; на GRACE самостоятелно: 0.73.

Модел за отдалечена прогноза

Моделът на Cox за отдалечената смъртност включва шест предиктора при 119 пациенти и 89 събития (около 15 събития на променлива — достатъчно за стабилна оценка). След взаимно коригиране самостоятелна прогностична стойност запазват възрастта (HR 1.13 на всяка година), левокамерната функция (HR 1.13 на всеки 5% спад) и липсата на ПКИ (HR 2.05), докато CRP е на границата на достоверността (HR 1.09 на удвояване; p=0.054). Албуминът и класът по Killip губят самостоятелна значимост при коригиране — техният прогностичен сигнал се препокрива с този на останалите показатели (албуминът с възпалението и крехкостта, класът по Killip с левокамерната функция), което е очаквано предвид общата им патофизиологична основа. Моделът постига добра дискриминация — C-индекс 0.72, а след бутстрап корекция за оптимизъм — 0.70, което показва ограничено пренагаждане. Съотношенията на риска са представени графично на Фигура 42.

Рискова стратификация

Въз основа на линейния предиктор на модела пациентите бяха разделени на три равни рискови групи (нисък, среден и висок риск). Стратификацията е отчетлива и клинично значима: петгодишната преживяемост спада от 53% в групата с нисък риск през 15% в средната до едва 5% в групата с висок риск (log-rank $p<0.001$), а медианата на преживяемост — от недостигната в ниската група до 16 месеца във високата. Тази стратификация показва, че въпреки общо неблагоприятната прогноза на много възрастните, моделът разграничава

смислено пациентите с относително съхранена перспектива от тези с много висок отдалечен риск.

Пълен модел с всички значими предиктори

За пълнота беше изграден и разширен модел, включващ всичките десет едномерно значими предиктора заедно с проведената ПКИ (n=119, 89 събития). Въпреки големия брой променливи, колинеарността се оказа ниска (число на обусловеност 2.7), а броят събития на променлива — 8.9, малко под идеалните десет. Резултатите от пълния модел са поучителни. При взаимно коригиране на всички показатели самостоятелна значимост запазват само възрастта (HR 1.11 на година), левокамерната функция (HR 1.12 на 5% спад) и — което е ново — значимата митрална регургитация (HR 1.75), докато вътреболничната сърдечна недостатъчност и хиперхолестеролемията остават на границата. Повечето хемодинамични маркери (клас по Killip, кардиогенен шок) губят самостоятелна значимост, тъй като информацията им се поглъща от левокамерната функция и взаимно помежду им.

Най-същественото наблюдение обаче засяга проведената ПКИ. Докато в парсимониозния модел липсата на ПКИ беше независим предиктор (HR 2.05), в пълния модел — при коригиране за всички маркери на тежестта на състоянието — тя губи статистическа значимост (HR 1.58; p=0.14). Това е може би най-силното статистическо потвърждение на обяснимия по индикация подбор в цялата разработка: колкото по-пълно се отчита изходната тежест на състоянието, толкова повече привидният ефект на реваскуларизацията отслабва, приближавайки се към неутралния резултат от рандомизираните проучвания (SENIOR-RITA). Дискриминацията на пълния модел е незначително по-висока (C-индекс 0.75; коригиран за оптимизъм 0.72) от тази на парсимониозния, но за сметка на по-голямо пренагаждане — поради което за практическа употреба остава за предпочитане по-простият модел, докато пълният е ценен за разбирането кои връзки са наистина самостоятелни.

Придружаващи заболявания и коморбиден товар

Отсъствието на придружаващите заболявания от модела заслужава изрично обяснение, тъй като те са в основата на прогнозата при много възрастните. Причината е емпирична: при систематичното изследване нито едно отделно съпътстващо заболяване не показа достоверна връзка с отдалечената преживяемост при пациентите над 80 години — включително захарен диабет, хронична бъбречна болест, прекаран инсулт, периферна артериална болест, белодробна болест, онкологично заболяване, предсърдно мъждене и прекаран миокарден инфаркт (всички p>0.10). Тъй като отделните диагнози не носеха сигнал, беше изследван и обобщеният коморбиден товар — брой на придружаващите заболявания. Той очерта неблагоприятна тенденция: всяко допълнително заболяване повишава риска с около 11% (HR 1.11), а пациентите с три или повече заболявания имат петгодишна преживяемост 16% срещу 31% — но и тази връзка не достига статистическа

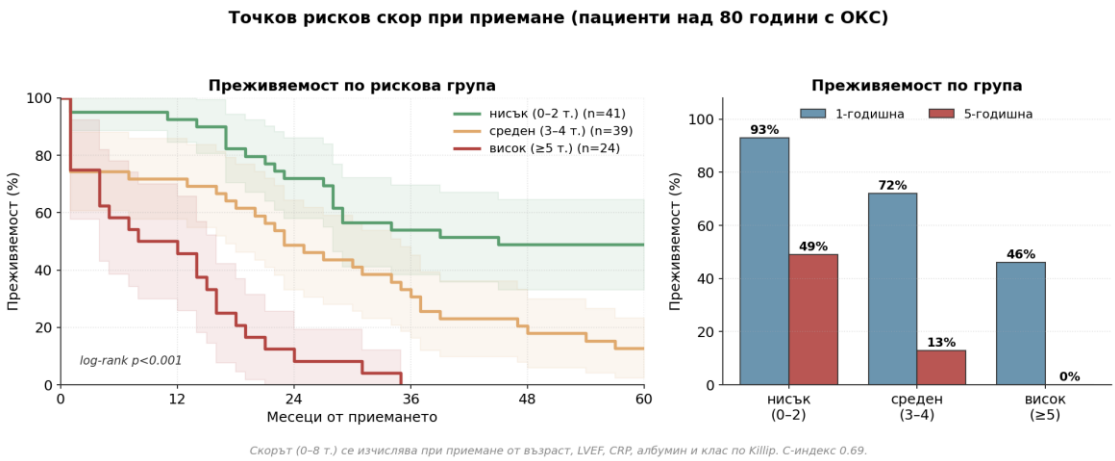
достоверност (p≈0.09). Най-съществено, при добавяне на коморбидния товар към многофакторния модел той не допринася самостоятелно (HR 1.06; p=0.42) и не подобрява дискриминацията (C-индекс остава 0.72).

Този резултат не означава, че коморбидността е без значение, а отразява специфична особеност на популацията. При много възрастните мултиморбидността е практически повсеместна (медиана 3 заболявания, при почти всички пациенти поне едно), което ограничава дискриминационната ѝ способност — когато почти всички са болни, наличието на заболяване разделя слабо. Освен това прогностичната информация, носена от коморбидността, вече е уловена от показателите в модела — възрастта, левокамерната функция и възпалителния/хранителния статус отразяват функционалните последици на кумулативния товар по-добре от простото изброяване на диагнози. Ето защо изрично изследваните, но незначими придружаващи заболявания основателно не влизат в окончателния модел.

Ефектът на реваскуларизацията в модела

Тъй като оценката на ефекта на реваскуларизацията е основна цел на разработката, проведената ПКИ беше включена в двата модела. В парсимониозния модел тя запазва самостоятелна връзка с изхода: липсата на ПКИ се свързва с над двукратно повишен риск от отдалечена смърт (HR 2.05) и с почти петкратно повишен риск от вътреболнична смърт (OR 4.58). Тази връзка обаче се оказва зависима от степента на коригиране — в пълния модел, при отчитане на всички маркери на тежестта на състоянието, тя вече не е достоверна (HR 1.58; p=0.14). Именно това поведение разкрива истинската природа на асоциацията: тя отразява до голяма степен обяснимия по индикация подбор, а не самостоятелен ефект на процедурата. Неизмерените фактори на крехкост и тежест продължават да влияят дори след коригиране. Затова, както беше подчертано в раздела за преживяемостта, тази връзка не бива да се приема като причинно-следствено доказателство: рандомизираните данни (SENIOR-RITA) показват, че при NSTEMI инвазивната стратегия не намалява смъртността. Включването на ПКИ в модела следва да се разглежда като коригирана асоциация, а не като доказателство за причинен ефект — извод, който пълният модел прави особено нагледен.

Точков рисков скор SOFIA-ACS при приемане за пациенти над 80 години с остър коронарен синдром



Фигура 4. Преживяемост по рискови групи на скора SOFIA-ACS (ляво) и едно- и петгодишна преживяемост по група (дясно).

Настоящият точков скор е разработен въз основа на многофакторния модел на отдалечената прогноза при пациентите над 80 години и позволява бърза оценка на риска още при приемането — по аналогия със скора GRACE, но специфично за много възрастните и насочен към отдалечената (до 5-годишна) преживяемост. Скорът е обозначен като SOFIA-ACS — по началните букви на своите компоненти (Systolic dysfunction — намалена левокамерна функция; Old age — напреднала възраст; Frailty — хипоалбуминемия като белег на крехкостта; Inflammation — повишен CRP; Acute heart failure — клас по Killip), като наставката ACS обозначава популацията с остър коронарен синдром. Той използва само пет показателя, налични в момента на постъпване: възрастта, левокамерната функция (ехокардиография при приемане), С-реактивния протеин, серумния албумин и класа по Killip. Проведената реваскуларизация умишлено не е включена — тя не е известна при приемането и връзката ѝ с изхода е повлияна от подбора на пациентите. Скорът запълва празнина, установена в проучването — че GRACE губи прогностична стойност за отдалечения изход при много възрастните.

Изчисляване на скора

Скорът се формира чрез сумиране на точките от таблицата по-долу (общ диапазон 0–8 точки).

Показател	Категория	Точки
Възраст	Възраст	Възраст
Възраст	80–84 години	0
Възраст	85–89 години	2
Възраст	≥ 90 години	3
Левокамерна функция (LVEF)	Левокамерна функция (LVEF)	Левокамерна функция (LVEF)
LVEF	≥ 50%	0
LVEF	40–49%	1
LVEF	< 40%	2

Показател	Категория	Точки
Лабораторни и клинични показатели	Лабораторни и клинични показатели	Лабораторни и клинични показатели
С-реактивен протеин	> 10 mg/l	1
Албумин	< 37 g/l	1
Клас по Killip	> 2 (III–IV)	1

Всеки показател се оценява веднъж; при нормални стойности (възраст 80–84 г., LVEF ≥ 50%, CRP ≤ 10 mg/l, албумин ≥ 37 g/l, Killip I–II) съответните точки са нула.

Рискови групи и прогноза

Според сбора точки пациентът попада в една от три рискови групи с ясно разграничена преживяемост (log-rank $p<0.001$):

Приложение и пример

При приемане на пациент над 80 години с остър коронарен синдром се събират точките от петте показателя и се отчита рисковата група. Пример: пациент на 87 години (2 т.), с LVEF 35% (2 т.), CRP 25 mg/l (1 т.), албумин 40 g/l (0 т.) и клас по Killip II (0 т.) получава общо 5 точки — попада във високорисковата група, с очаквана едногодишна преживяемост около 46% и петгодишна близо до нулата. Такъв резултат насочва към реалистична оценка на прогнозата, обсъждане на целите на лечението с пациента и близките и внимателна преценка на съотношението полза/риск при инвазивно поведение.

Изведеният скор е реализиран и като интерактивен онлайн калкулатор: при въвеждане на петте показателя, налични при постъпване, инструментът изчислява сбора (0–8 точки), определя рисковата група и показва в реално време прогнозираната едно-, три- и петгодишна и медианна преживяемост, което улеснява прилагането му до леглото на болния. Инструментът е замислен като изследователско помагало и е предвиден за свободен публичен достъп, без да замества клиничната преценка.

Валидност и ограничения

Скорът постига умерена, но клинично значима дискриминация (C-индекс 0.69) и разделя пациентите в групи с петгодишна преживяемост от 49% до практически нула. Важно е да се подчертаят ограниченията му. Той е изведен от данните на единичен център (119 пациенти с пълни данни) и представените показатели за точност са вътрешни (apparent) — преди клинично приложение е необходима външна валидация в независима кохорта. Скорът е насочен към отдалечената прогноза и не замества GRACE за оценка на вътреболничния риск, а го допълва, като покрива именно периода, в който GRACE губи стойност при много възрастните. Прагът от 5 години отразява продължителността на проследяване в проучването. Скорът е инструмент за рискова стратификация и подпомагане на решенията, а не за автоматично определяне на лечебното поведение.

Статистически модел на точковия рисков скор SOFIA-ACS и добавена стойност спрямо GRACE

1. Статистически модел

Точковият рисков скор е изведен от модел на пропорционалните рискове на Cox за отдалечената смъртност при пациентите над 80 години. Моделът приема формата:

$h(t \mid X) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_7 X_7)$

където $h(t \mid X)$ е рисковата функция за пациент с профил X в момент t, $h_0(t)$ е базовата рискова функция, а β са регресионните коефициенти. Всички предиктори са дихотомни индикатори (0/1). Линейният предиктор (LP), който представлява индивидуалния риск в логаритмична скала, се изчислява като:

LP = 0.676·(възраст 85–89) + 1.215·(възраст ≥90) + 0.187·(LVEF 40–49%) + 0.635·(LVEF <40%) + 0.521·(CRP >10) + 0.410·(албумин <37) + 0.450·(Killip >2)

Оценените коефициенти и съответните отношения на риска (HR = exp(β)) са представени в таблицата.

Предиктор (индикатор = 1)	**β**	**HR = exp(β)**	**Точки**
Възраст 85–89 години	0.676	1.97	2
Възраст ≥ 90 години	1.215	3.37	3
LVEF 40–49%	0.187	1.21	1
LVEF < 40%	0.635	1.89	2
CRP > 10 mg/l	0.521	1.68	1
Албумин < 37 g/l	0.410	1.51	1
Клас по Killip > 2	0.450	1.57	1

Индивидуалната вероятност за преживяемост до момент t се получава от базовата функция на преживяемост $S_0(t) = \exp(-H_0(t))$ по формулата:

$S(t \mid X) = S_0(t) \wedge \exp(LP)$

Оценките на базовата функция на преживяемост (по метода на Breslow), които позволяват изчисляване на прогнозираната преживяемост, са: S_0(12 мес.) = 0.933; S_0(36 мес.) = 0.706; S_0(60 мес.) = 0.614.

Целочислените точки в скора са получени чрез пропорционално преобразуване на коефициентите — всеки коефициент е разделен на константа B = 0.35 (единица точки в логаритмична скала на риска) и закръглен до най-близкото цяло число: точки = закръгление(β / B). Общият сбор варира от 0 до 8 точки. Дискриминационната способност на модела е C-индекс 0.695 за непрекъснатия линеен предиктор и 0.69 за целочисления скор (коригирана за оптимизъм чрез бутстрап ≈ 0.68), което потвърждава минимална загуба на информация при опростяването до точки.

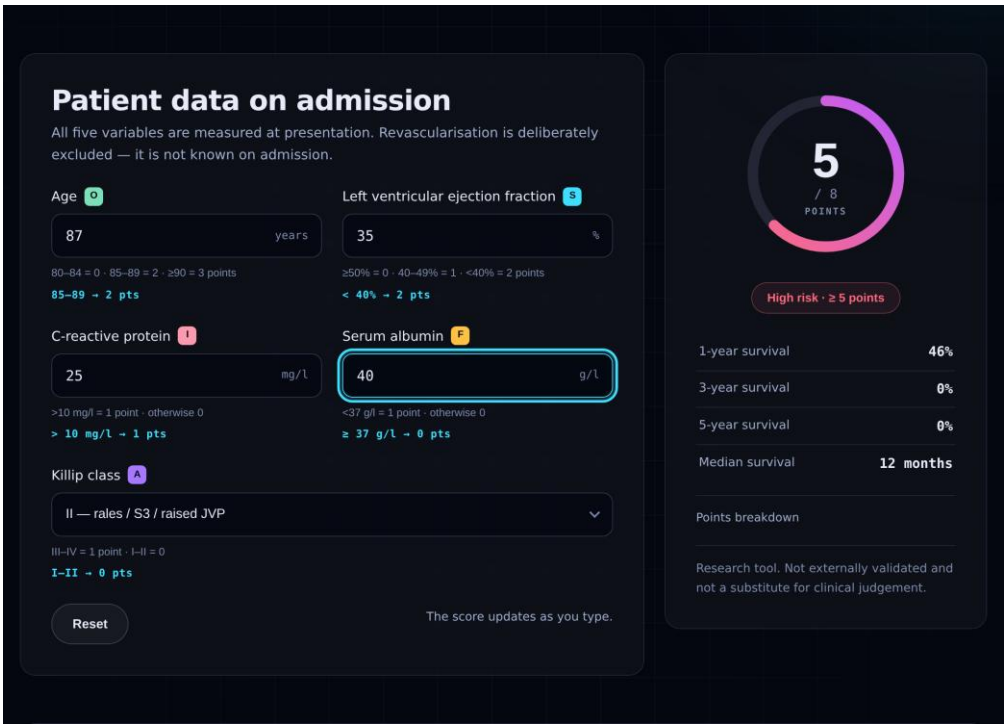
2. Добавена предиктивна стойност спрямо GRACE

За да се провери дали новият модел допълва утвърдения скор GRACE, беше оценена дискриминацията при GRACE самостоятелно, при новия модел самостоятелно и при комбинацията им — отделно за отдалечената (C-индекс) и вътреболничната (площ под ROC-кривата, AUC) прогноза.

Резултатите са категорични и различни за двата изхода. За отдалечената прогноза добавянето на новия модел към GRACE повишава C-индекса от 0.56 до 0.69 (добавена стойност +0.13; тест на съотношението на правдоподобието $\chi^2 = 33.9$; $p < 10^{-8}$). Показателно е, че в комбинирания модел GRACE губи всякакъв самостоятелен принос ($p = 0.56$), докато новият модел остава високо достоверен ($p < 0.001$) — тоест за отдалечения изход при много възрастните новият модел не просто допълва GRACE, а практически го замества, тъй като GRACE не носи информация за този период.

За вътреболничната прогноза картината е друга: тук GRACE запазва стойността си (AUC 0.72), а добавянето на новите показатели (левокамерна функция, възпаление, хранителен статус, клас по Killip) я подобрява умерено, но реално — до AUC 0.76 (добавена стойност +0.04). Тоест за острата фаза двата инструмента са взаимно допълващи се.

Изводът е ясен: новият модел добавя съществена предиктивна стойност именно там, където GRACE е най-слаб — за отдалечената прогноза при много възрастните — и умерено допълва GRACE за вътреболничния изход. Това потвърждава клиничната логика двата инструмента да се използват заедно: GRACE за оценка на острия риск, а новият скор — за отдалечената прогноза.



Фигура 5. Онлайн калкулатор на скора SOFIA-ACS. Пример: 87 г. (2 т.), LVEF 35% (2 т.), CRP 25 mg/l (1 т.), албумин 40 g/l (0 т.), клас по Killip II (0 т.) → 5 точки, висок риск, медиана на преживяемост 12 месеца.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

1. Клинична изява при постъпване на пациенти с ОКС над и под 80 години

Настоящото проучване характеризира клиничната изява при постъпване на пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) в единичен високоспециализиран център, като съпоставя болните на възраст над 80 години с по-млада референтна група и същевременно разграничава двата основни фенотипа на ОКС — със и без елевация на ST-сегмента. Получените резултати очертават последователна картина, в която напредналата възраст и типът на ОКС действат като два отчасти взаимодействащи фактора, оформящи начина, по който заболяването се манифестира. Тъй като много възрастните пациенти традиционно са подпредставени в големите рандомизирани проучвания, данните от реалната клинична практика в тази възрастова група имат самостоятелна стойност, а съответствието на нашите находки с публикуваната литература подкрепя тяхната валидност въпреки моноцентровия дизайн.

Дисоциация между субективната и обективната тежест на изявата

Една от най-показателните находки на анализа е дисоциацията между субективната и обективната тежест на клиничната картина при много възрастните пациенти. От една страна, те постъпваха достоверно по-рядко с вегетативна симптоматика (37.4% срещу 49.6%; p=0.041) при съпоставима честота на самата гръдна болка. От друга страна, същите тези пациенти демонстрираха обективно по-тежка картина — по-висок клас по Killip (Killip > I: 49.3% срещу 31.3%; p=0.006), по-ниско систолно и диастолно артериално налягане (p=0.020 и p=0.023) и близо двукратно по-висока честота на кардиогенен шок, на границата на достоверността (11.9% срещу 5.2%; p=0.054).

Тази комбинация е клинично коварна: субективно пациентът изглежда по-спокоен, докато обективно е по-нестабилен. Резултатът се вписва в един от най-устойчивите феномени в гериатричната кардиология — постепенното обедняване на класическата адренергична и болкова симптоматика с напредване на възрастта. Обзорните данни сочат, че гръдна болка се съобщава при около 40% от пациентите над 85 години спрямо близо 80% при тези под 65 години, като на преден план излизат диспнея, обща слабост, вегетативни оплаквания, синкоп или неспецифични симптоми (124, 152). В регистъра GRACE средната възраст на пациентите с атипична изява е 72.9 години спрямо 65.8 години при типична изява (153). Нашите резултати възпроизвеждат този модел и добавят конкретиката, че именно вегетативната активация — а не самата гръдна болка — е компонентът, който отслабва в

напреднала възраст, вероятно като отражение на редуцирания симпатиков отговор и намаления физиологичен резерв на застаряващия организъм.

Практическата импликация е пряка и важна: при пациенти над 80 години отсъствието на бурна вегетативна картина не бива да омаловажава клиничното подозрение за ОКС. Напротив, тихата изява при тях е по-скоро правило, отколкото изключение, и обективните маркери за тежест (Killip клас, артериално налягане, хемодинамичен статус) носят по-надеждна информация от субективната симптоматика. Именно тази дисоциация е и една от вероятните причини за забавеното разпознаване и по-неблагоприятния изход, описвани при много възрастните пациенти с ОКС.

Предсърдното мъждене като двойнонивов маркер

Пациентите над 80 години постъпваха достоверно по-често с предсърдно мъждене (27.4% срещу 14.8%; p=0.012) и съответно с по-нисък дял синусов ритъм (69.9% срещу 81.7%; p=0.023). Считаме, че тази находка има значение на две нива едновременно. На първо ниво предсърдното мъждене е епидемиологичен и патофизиологичен белег на застаряващото сърце: популационната му честота нараства стръмно с възрастта и достига около 10% при лица над 80 години в общата популация, а на фона на дегенеративните структурни промени в миокарда, левопредсърдната дилатация, диастолната дисфункция и кумулативната тежест на хипертонията и исхемичната болест острата исхемия действа като отключващ фактор (154, 155).

На второ ниво предсърдното мъждене е прогностичен сигнал, а не само описателна характеристика. В проучвания при възрастни пациенти с ОКС без ST-елевация то се установява при над една пета от болните и се очертава като независим предиктор на едногодишната обща смъртност, дори когато не влияе съществено на непосредствената болнична смъртност (155). То утежнява хемодинамиката, повишава риска от сърдечна недостатъчност и поставя сложния въпрос за антитромботичната стратегия — съчетаването на антикоагулация с двойна антиагрегантна терапия при и без това високорискови за кървене възрастни пациенти. По-високата честота на предсърдно мъждене в нашата над-80 група следователно предвещава по-неблагоприятна отдалечена прогноза и по-комплексно терапевтично поведение. Тази хипотеза подлежи на пряка проверка в следващите етапи на анализа, където предсърдното мъждене ще бъде тествано като кандидат-предиктор в модела за отдалечена прогноза.

Тежест на изявата и физиологичен резерв

Концентрацията на неблагоприятни характеристики още в момента на постъпване — по-висок Killip клас, по-ниско артериално налягане и по-чест кардиогенен шок — при пациентите над 80 години очертава профил на болен с изчерпан сърдечен резерв, при когото същата по обем исхемия води до по-изразена хемодинамична декомпенсация, отколкото при по-млад пациент. Прогностичната стойност на Killip класа при постъпване е

една от най-солидно установените в кардиологията и стои в основата на рискови модели като GRACE (156, 157). По-високият Killip клас и по-ниското артериално налягане са едновременно компоненти на тези скорове и самостоятелни предиктори на болничната и отдалечената смъртност.

Този резултат има и по-дълбоко тълкуване. Обстоятелството, че напредналата възраст остава най-силният независим предиктор на неблагоприятен изход след ОКС, вероятно се дължи не толкова на самата хронологична възраст, колкото на натрупания дефицит на физиологичен резерв, който тя отразява — по-комплексна коронарна болест, повече съпътстващи заболявания, по-нисък сърдечно-съдов резерв и по-висок риск от усложнения от лечението. От методологична гледна точка тази находка обосновава подхода възрастта да се разглежда не изолирано, а в съчетание с обективните маркери за тежест при изграждането на прогностичния рисков модел, което е една от целите на настоящата разработка.

Два клинични фенотипа: STEMI срещу NSTEMI/нестабилна ангина

Съпоставката по тип ОКС разкри очаквани, но информативни различия. Пациентите със STEMI постъпваха значително по-често с вегетативна симптоматика (50.2% срещу 22.0%; $p<0.001$) и с кардиогенен шок (12.1% срещу 2.4%; $p=0.010$), както и с по-голяма продължителност на гръдната болка до постъпване. Тази картина отговаря на патофизиологията на трансмуралната исхемия при остра тромботична оклузия — внезапно, обширно миокардно увреждане с мощна симпатикова активация и по-висок риск от остра помпена недостатъчност. Обратно, подгрупата с NSTEMI/нестабилна ангина се характеризираше с достоверно по-висока честота на предсърдно мъждене (34.9% срещу 17.4%; $p=0.001$) и по-нисък дял синусов ритъм (66.7% срещу 77.8%; $p=0.049$).

Тук се откроява една концептуална тънкост, съществена за коректната интерпретация на цялата разработка: групирането по тип ОКС и групирането по възраст не са независими, а частично се припокриват. По-възрастните пациенти по-често попадат в спектъра на ОКС без ST-елевация, а пациентите с NSTEMI/нестабилна ангина от своя страна са по-възрастни. Това означава, че част от различията, наблюдавани „по тип ОКС“ — например по-високата честота на предсърдно мъждене при NSTEMI/UA — всъщност отразяват възрастов ефект, промъкнал се през типа на синдрома. Това взаимодействие е именно причината стратифицираният подход, при който ОКС без ST-елевация се анализира и самостоятелно по възрастови групи, да бъде методологично оправдан, и същевременно представлява аргумент в полза на многофакторен модел, способен да раздели независимите приноси на възрастта и на типа ОКС.

Ограничения при интерпретацията на подгрупите

В рамките на подгрупата с ОКС без ST-елевация възрастовите различия следваха посоката, наблюдавана в цялата кохорта — при пациентите над 80 години систолното

артериално налягане беше достоверно по-ниско (медиана 130 срещу 150 mmHg; p=0.011), с тенденции към по-често предсърдно мъждене и по-често диспнея. По-голямата част от тези разлики обаче не достигнаха статистическа достоверност. Считаме, че това се дължи преди всичко на малкия обем на подгрупата под 80 години (n=18) и произтичащата от него ограничена статистическа мощ, а не на реална липса на ефект — посоката на различията остава последователна с тази в цялата кохорта. Този факт следва изрично да се има предвид: отсъствието на статистическа достоверност в тази конкретна съпоставка не бива да се тълкува като доказателство за липса на разлика.

По-общите ограничения на анализа произтичат от неговия ретроспективен, моноцентров характер и от разликата във времевите периоди на набиране на двете възрастови групи, което следва да се отчита при обобщаването на резултатите. Наред с това бяха коригирани няколко единични грешки при въвеждане на данните, третирани като липсващи стойности, което не повлия съществено върху разпределенията.

2. Профил на рисковите фактори и предходната сърдечна анамнеза по групи

Профилът на сърдечно-съдовите рискови фактори при пациент с остър коронарен синдром носи информация както за механизма на индексното събитие, така и за очаквания ход в отдалечения период. Настоящият анализ съпоставя единадесет рискови фактора и елемента на предходната сърдечна анамнеза по четирите установени оси на разделение и разкрива два ясно разграничими модела — един по възрастовата ос и един по оста на типа ОКС.

Натрупване на хипертония и дислипидемия с възрастта

По възрастовата ос при много възрастните пациенти се установи почти универсална артериална хипертония (97.2% срещу 81.7%; p<0.001) и повече от двойно по-честа хиперхолестеролемия (71.0% срещу 30.4%; p<0.001), както и по-висока честота на предшестваща стенокардия. Този модел е закономерен и отразява кумулативния характер на тези рискови фактори — тяхната разпространеност нараства прогресивно с възрастта, така че при осмото десетилетие хипертонията се превръща практически в правило. Клиничното значение е двупосочно: от една страна, дългогодишното въздействие на хипертонията и дислипидемията формира субстрата на напредналата коронарна и миокардна болест, характерна за тази възраст; от друга, тяхната почти универсална разпространеност намалява дискриминативната им стойност като разграничаващи признаци именно в най-възрастната група.

Градиентът на тютюнопушенето — ефект на преживяемостта и обърквane с възрастта

Най-контрастната находка по възрастовата ос е при тютюнопушенето, и то в обратна посока спрямо останалите рискови фактори: активните пушачи са около осемкратно по-

редки сред много възрастните (3.4% срещу 27.8%; p<0.001), а и делът на бившите пушачи е значително по-нисък (10.2% срещу 32.2%; p<0.001). Този градиент не бива да се тълкува като по-нисък рисков товар при възрастните, а като проява на ефекта на преживяемостта: активните тежки пушачи развиват сърдечно-съдови събития значително по-рано и голяма част от тях не достигат осмото десетилетие. Литературата е последователна в това отношение — пациентите пушачи постъпват с миокарден инфаркт средно около десет години по-млади от непушачите и с по-нисък товар от хипертония, дислипидемия и захарен диабет (158, 159). Именно този факт стои в основата на т. нар. „парадокс на пушача“ — привидно по-благоприятния изход при пушачите, който при коригиране за възрастта до голяма степен изчезва, а разликата в смъртността между пушачи и непушачи затихва с напредване на възрастта и практически се губи при най-възрастните (160, 161).

В контекста на настоящата разработка този модел има пряко значение за интерпретацията на сравненията между възрастовите групи: по-ниската честота на тютюнопушене при пациентите над 80 години е характеристика на самата кохорта, а не независим протективен фактор, и следва да се разглежда именно като отражение на подбора чрез преживяемост. Показателно е, че същият градиент на тютюнопушенето се запази и в рамките на подгрупата с NSTEMI/нестабилна ангина (активни пушачи 3.0% срещу 33.3%; p=0.001), което потвърждава неговата устойчивост независимо от типа ОКС.

NSTEMI/нестабилна ангина като синдром на установената хронична коронарна болест

По оста на типа ОКС се откроява различен и също така последователен модел. Пациентите с NSTEMI/нестабилна ангина значително по-често имат установена предходна сърдечна болест — предходен миокарден инфаркт (33.3% срещу 13.5%; p<0.001), стенокардия (69.0% срещу 43.7%; p<0.001), предходна перкутанна коронарна интервенция (38.1% срещу 11.1%; p<0.001) и предходна аортокоронарна байпас операция (10.7% срещу 3.9%; p=0.049), а артериалната хипертония при тях е универсална (100%). Тази картина отговаря на добре описания патофизиологичен и клиничен контраст между двата типа ОКС: STEMI по-често представлява остро тромбо-оклузивно събитие, нерядко първа изява на заболяването върху относително по-малко засегнато съдово русло, докато NSTEMI/нестабилната ангина типично се разгръща на фона на вече установена, многосъдова хронична коронарна болест при пациент с богата сърдечна анамнеза (162, 163).

Съществено е, че този модел се запази непроменен и в рамките на групата над 80 години — и там пациентите с NSTEMI/нестабилна ангина имаха достоверно повече предходен МИ, стенокардия и предходна PCI в сравнение с връстниците си със STEMI. Това потвърждава, че връзката между типа ОКС и хроничния сърдечен товар е

самостоятелна характеристика, а не производна на възрастта, и подкрепя разглеждането на типа ОКС като независима аналитична ос дори при най-възрастните пациенти.

Значение на липсата на различия при част от факторите

Не по-малко информативно е кои фактори не се различаваха. По възрастовата ос предходният миокарден инфаркт, захарният диабет, периферната артериална болест, застойната сърдечна недостатъчност и предходните реваскуларизации бяха съпоставими между двете възрастови групи. Този резултат подсказва, че напредналата възраст в тази кохорта не е просто заместител на по-тежък конвенционален рисков товар — тя действа като самостоятелен фактор, чиято прогностична тежест, установена в предходните анализи, не се обяснява изцяло с натрупване на класическите рискови фактори. Това наблюдение е в съгласие с концепцията, че при много възрастните пациенти биологичната уязвимост и намаленият физиологичен резерв имат по-голямо значение от отделните традиционни рискови фактори, чиято дискриминативна и прогностична стойност в напреднала възраст отслабва.

От методологична гледна точка тези резултати уточняват кои фактори биха имали смисъл в многофакторния модел и кои — не. Универсалните или недискриминиращите в най-възрастната група фактори (например артериалната хипертония) вероятно ще имат ограничена стойност като предиктори, докато характеристиките на предходната сърдечна анамнеза, свързани с типа ОКС, заслужават разглеждане. Ограниченията произтичат от ретроспективния характер на данните — рисковите фактори са регистрирани анамнестично и подлежат на непълнота на документацията — както и от малкия обем на подгрупата под 80 г. с NSTEMI/нестабилна ангина (n=18), който ограничава мощта в това конкретно сравнение.

3. Профил на коморбидностите по групи

Съпътстващите заболявания при пациент с остър коронарен синдром определят не само непосредствения риск, но и границите на приложимото лечение и очаквания дългосрочен ход. Настоящият анализ на девет извънсърдечни коморбидности разкрива ясен и еднозначен модел: коморбидният товар се определя почти изцяло от възрастта, а не от типа на острия коронарен синдром. Този резултат очертава профила на много възрастния пациент с ОКС като фундаментално различен — не толкова по механизма на коронарното събитие, колкото по общото бреме на съпътстваща патология.

Хроничната бъбречна болест — водещата коморбидност и нейното прогностично тегло

Най-силно изразената находка е близо трикратно по-високата честота на хронична бъбречна болест при пациентите над 80 години (39.4% срещу 13.9%; $p<0.001$). Тази коморбидност заслужава специално внимание, защото при пациент с ОКС, подлежащ на

перкутанна коронарна интервенция, тя има двойно неблагоприятно значение. От една страна, хроничната бъбречна болест сама по себе си е установен предиктор на неблагоприятен изход — при пациенти с тежко бъбречно увреждане, подложени на ПКИ по повод миокарден инфаркт, болничната и дългосрочната смъртност са драматично повишени (164). От друга страна, тя многократно увеличава риска от контраст-индуцирано остро бъбречно увреждане, което на свой ред е независим предиктор на смъртността в тази популация.

Данните от проучвания, специално насочени към възрастни пациенти с ОКС, са показателни: контраст-асоциираното остро бъбречно увреждане настъпва при около една шеста от болните на средна възраст около 78 години и се очертава като независим предиктор на тримесечната смъртност, а при непълно възстановяване на бъбречната функция рискът остава траен (165). Мета-анализи при пациенти с ОКС, подлежащи на ПКИ, потвърждават значителното нарастване на общата и краткосрочната смъртност, на големите сърдечно-съдови събития и на рестенозата при поява на контраст-индуцирана нефропатия (166). В контекста на настоящата разработка високата честота на хронична бъбречна болест при пациентите над 80 години следователно не е само описателна характеристика — тя е един от най-сериозните кандидати за независим предиктор в прогностичния модел и същевременно ключов фактор при планирането на интервенцията (обем на контраста, хидратация, избор на стратегия).

Психичните и когнитивните нарушения

Втората силно диференцираща коморбидност са психичните разстройства, налице при 14.9% от пациентите над 80 години и напълно отсъстващи в по-младата група. При тази възраст този показател най-вероятно отразява до голяма степен когнитивни нарушения и деменция. Тяхното значение при ОКС надхвърля самата диагноза: когнитивните нарушения затрудняват снемането на анамнеза и разпознаването на атипичната изява, усложняват получаването на информирано съгласие за инвазивни процедури, намаляват придържането към сложните антитромботични схеми и затрудняват проследяването. В съвкупност те допринасят за наблюдаваното в литературата по-рядко прилагане на препоръчаното от указанията лечение при много възрастните и представляват самостоятелен фактор, влошаващ прогнозата отвъд чисто сърдечно-съдовия риск.

Онкологични заболявания, скорошни операции и травми — профилът на крехкия мултиморбиден пациент

Достоверно по-честите при възрастните онкологични заболявания (12.5% срещу 5.2%), скорошни операции (7.4% срещу 1.7%) и скорошна травма (7.4% срещу 0%) допълват картината на гериатричната мултиморбидност. Тези коморбидности имат конкретно клинично значение при ОКС: онкологичното заболяване въвежда конкуриращ риск за смъртност и често ограничава агресивността на лечението, а скорошната операция

или травма съществено усложняват антитромботичната стратегия поради повишения риск от кървене. Заедно с високата честота на анамнеза за кървене тези фактори очертават популация, при която балансът между исхемичен и хеморагичен риск е особено деликатен и изисква индивидуализиран подход.

Коморбидността е ос на възрастта, а не на типа ОКС

Съществено за интерпретацията е, че нито една от деветте коморбидности не се различаваше достоверно между STEMI и NSTEMI/нестабилна ангина — нито в цялата кохорта, нито в рамките на групата над 80 години. Този резултат е закономерен и информативен: разгледаните съпътстващи заболявания са предимно извънсърдечни и зависят от възрастта и общото състояние на пациента, а не от механизма на конкретното коронарно събитие. За разлика от предходната сърдечна анамнеза, която ясно разграничаваше двата типа ОКС, коморбидният товар е чиста функция на възрастта. Това потвърждава, че при много възрастните именно възрастта — като интегрален показател за натрупана патология и намален резерв — а не типът на ОКС, определя коморбидния профил.

Клинично значение и връзка с прогностичния модел

Обобщено, много възрастните пациенти носят значително по-тежък извънсърдечен коморбиден товар, доминиран от хроничната бъбречна болест, когнитивните нарушения и онкологичните заболявания. Този профил на мултиморбидност има три практически следствия. Първо, той намалява терапевтичния прозорец — редица от тези коморбидности ограничават приложимостта на пълната инвазивна и антитромботична стратегия. Второ, той въвежда конкуриращи рискове за смъртност, които разреждат чисто сърдечно-съдовия принос към прогнозата. Трето, и най-важно за настоящата разработка, той идентифицира хроничната бъбречна болест като приоритетен кандидат-предиктор за прогностичния модел при пациентите над 80 години — както поради самостоятелното ѝ прогностично тегло, така и поради ролята ѝ като модификатор на процедурния риск. Тежкият коморбиден товар допълва и конкретизира вече очертания профил на намален физиологичен резерв, който стои в основата на неблагоприятната прогноза в тази възрастова група.

Ограничения

Коморбидностите са регистрирани анамнестично и двоично (наличие/отсъствие), без градация на тежестта, което ограничава разделителната способност на анализа — например хроничната бъбречна болест е отразена като анамнестична диагноза, докато количествената бъбречна функция се разглежда отделно. Някои от коморбидностите бяха редки (анамнеза за белодробна емболия, скорошна травма), което ограничава мощта за част от сравненията, а малкият обем на подгрупата под 80 г. с NSTEMI/нестабилна ангина (n=18) допълнително стеснява възможностите за стратифициран анализ. Ретроспективният, моноцентров

характер на данните и възможната непълнота на анамнестичната документация също следва да се отчитат.

4. Полови особености при много възрастните пациенти с остър коронарен синдром

Половите различия при острия коронарен синдром са сред най-изследваните и същевременно най-противоречивите теми в съвременната кардиология. Настоящият анализ ги разглежда в специфичния контекст на пациентите над 80 години, където класическите съотношения се променят и заслужават внимателно тълкуване.

Феминизацията на популацията в напреднала възраст

Първото наблюдение — обръщането на половото съотношение с възрастта, от преобладаване на мъжете при 65–79 години (жени 43.5%) към преобладаване на жените над 80 години (55.1%) — отразява добре установена демографска закономерност. Поради по-голямата средна продължителност на живота при жените и по-късната изява на исхемичната болест на сърцето при тях, жените съставляват нарастващ дял от най-възрастните пациенти с остър коронарен синдром. Тази „феминизация“ прави половите особености особено релевантни именно в тази възрастова група и подчертава, че данните от по-млади кохорти, доминирани от мъже, не бива автоматично да се пренасят върху много възрастните.

Равнопоставено лечение — липса на полов терапевтичен дефицит

Обширна литература документира системно недолекуване на жените с остър коронарен синдром — по-рядко провеждане на коронарна ангиография и реваскуларизация, по-рядко приложение на препоръчаната медикаментозна терапия и по-големи забавяния до реперфузия (168, 169). Този терапевтичен дефицит се смята за една от основните причини за исторически по-неблагоприятните изходи при жените. На този фон резултатът от настоящата кохорта е показателен: делът на проведените перкутанни коронарни интервенции е идентичен при мъжете и жените над 80 години (81%), както и изборът на съдов достъп. В този високоспециализиран център решението за инвазивно поведение при много възрастния пациент очевидно не се влияе от пола — важно потвърждение за равнопоставеност на грижата, което същевременно позволява половите разлики в изхода да се тълкуват без объркването от неравнопоставено лечение.

Обръщането на половия градиент в ранната смъртност

При равнопоставено лечение мъжете над 80 години показват по-висока вътреболнична смъртност от жените (24.1% срещу 12.4%). Този резултат на пръв поглед противоречи на класическата представа за по-лоша прогноза при жените, но е в съответствие с нарастващ брой данни, че половият градиент в изхода при острия коронарен синдром се стеснява, а в напреднала възраст може и да се обръща (170, 171). Обяснението в собствената кохорта е предимно клинично: мъжете постъпват с по-тежко остро хемодинамично протичане — по-

често кардиогенен шок (31% срещу 20%) и нужда от интубация (21% срещу 10%). Именно това по-катастрофално остро представяне, а не полът сам по себе си, определя по-високата им ранна смъртност. Наблюдението, че разликата се запазва в посока в отделните подгрупи (STEMI, шок), потвърждава, че става дума за реален, макар и клинично медииран феномен, а не за артефакт на подбора.

Липса на самостоятелен ефект на пола върху отдалечената прогноза

Най-съществено за основната теза е, че ранната полова разлика напълно изчезва в отдалечения период. Петгодишната преживяемост е практически еднаква при двата пола (24% срещу 22%), кривите на Kaplan–Meier се препокриват, а женският пол няма самостоятелна прогностична стойност в анализа на Cox (HR 1.01; p=0.94). Полът се нарежда сред факторите, които могат да повлияят острата фаза, но не и дългосрочната съдба на много възрастния пациент — както острото бъбречно увреждане, исхемичният риск по GRACE или вида на клиничната изява. Този резултат затвърждава централната линия на разработката: при октогенарианите отдалечената прогноза се определя от интегралния хроничен и функционален товар (възраст, левокамерна функция, възпаление, хранителен статус, крехкост), а не от отделни демографски или остри маркери. Съвременните данни допълнително подчертават, че именно крехкостта, а не полът или календарната възраст, е решаващият модификатор на изхода при възрастните с остър коронарен синдром (172).

5. С-реактивен протеин, системно възпаление и връзка със смъртността

Анализът на С-реактивния протеин очерта една от най-последователните прогностични находки в настоящото проучване: при пациентите над 80 години CRP се утвърди като предиктор както на вътреболничната, така и на отдалечената смъртност, при това чрез градуирана връзка, която — за разлика от хемоглобина — запазва достоверността си дори при дихотомизиране. Успоредно с това силно повишените стойности сред консервативно лекуваните пациенти насочват към двойствената природа на показателя — едновременно самостоятелен прогностичен маркер и отражение на общата тежест на състоянието. Тази двойственост, както и възрастово зависимият характер на връзката, заслужават обсъждане, тъй като определят мястото на CRP в прогностичния модел.

Възпалителният товар и неговото значение при много възрастните

С-реактивният протеин при постъпване показа тенденция към по-високи стойности при много възрастните (медиана 10.6 срещу 5.0 mg/l), а разликата по проведено лечение беше подчертана — CRP беше близо пет пъти по-висок при консервативно лекуваните в сравнение с подложените на ПКИ (35.0 срещу 7.4 mg/l). Тази находка е клинично закономерна. При остър коронарен синдром CRP отразява едновременно нестабилността на атеросклеротичната плака, размера на миокардната некроза и придружаващия възпалителен или инфекциозен товар. При много възрастния пациент към тези остри

компоненти се добавя и хроничното нискостепенно системно възпаление, съпътстващо стареенето и крехкостта — феномен, описан като „inflammaging“. Така при тази популация CRP интегрира в себе си както острата тежест на събитието, така и кумулативния хроничен възпалителен товар. Прогностичната стойност на възпалението при ОКС е установена още в основополагащите наблюдения на Liuzzo и сътрудници, при които повишеният CRP при постъпване предсказва неблагоприятния изход при нестабилна стенокардия (173).

Градуирана и устойчива прогностична връзка

При пациентите над 80 години CRP предсказа достоверно както вътреболничната (медиана при починалите 16.1 срещу 3.9 mg/l при преживелите), така и отдалечената смъртност (16.6 срещу 2.8 mg/l). Връзката е градуирана — отдалечената смъртност нараства последователно през терцилите (60% → 80% → 84%; тренд OR 1.96 на терцил), а всяко удвояване на стойността повишава риска с около 21% (OR 1.21). Съществено е, че за разлика от хемоглобина — при който прогностичният сигнал изчезваше при дихотомизиране до анемия — при CRP връзката остава достоверна и при разделяне по стандартния праг от 10 mg/l (отдалечена смъртност 86% срещу 64%; OR 3.37). Тоест възпалителният сигнал е достатъчно силен, за да преживее загубата на информация от дихотомизирането. Показателно е, че получената от нас стойност (OR 3.37) е практически идентична с обобщената оценка от мащабен мета-анализ на 18 715 пациенти с миокарден инфаркт след ПКИ, при който повишеният CRP предсказва общата смъртност с обобщено OR 3.22 (95% CI 2.71–3.84) (175). Съвпадението между резултат от единичен център при подбрана много възрастна кохорта и обобщени данни от хиляди пациенти затвърждава устойчивостта на находката.

Възрастово зависимата прогностична стойност

Както при останалите показатели, и тук прогностичната стойност на CRP се оказа силно възрастово зависима: докато при много възрастните връзката със смъртността е ясна и градуирана, при пациентите под 80 години CRP няма прогностична стойност по нито един от показателите — нито при непрекъснато разглеждане, нито при дихотомизиране. Този модел се вписва в общата закономерност, очертана в предходните анализи: при много възрастния пациент прогнозата се определя преди всичко от кумулативния товар на хронична органна дисфункция, възпаление и крехкост, а не от отделните остри събития. CRP, който интегрира именно този кумулативен възпалителен товар, съответно носи силна прогностична информация в тази възрастова група. При по-младите пациенти, при които изходният статус е относително съхранен, единичният възпалителен маркер добавя по-малко информация към прогнозата. Специфичната стойност на CRP при постъпване като предиктор на вътреболничната смърт именно при възрастни пациенти с остър миокарден инфаркт е документирана и в отделни целеви проучвания (176).

Разграничаване на прогностичния сигнал от тежестта на състоянието

Основното ограничение при тълкуването на CRP произтича от неговата двойствена природа. Значително повишените стойности сред консервативно лекуваните пациенти (35.0 срещу 7.4 mg/l) показват, че част от прогностичната стойност на CRP отразява самата тежест на състоянието — кардиогенен шок, инфекция, напреднала съпътстваща патология — фактори, които едновременно повишават CRP и сами по себе си отклоняват решението от инвазивно поведение и влошават прогнозата. Затова на едномерно ниво не може да се раздели самостоятелният принос на възпалението от този на общата тежест. Важен аргумент в полза на самостоятелната прогностична стойност на CRP обаче идва от литературата: в субанализа TIMI 11A CRP предсказва смъртността независимо от тропонина, а комбинацията от двата маркера стратифицира риска по-добре от всеки поотделно (174). Това показва, че възпалителният сигнал носи прогностична информация отвъд размера на миокардното увреждане. Окончателното разграничаване на самостоятелния принос на CRP в настоящата кохорта изисква многофакторен анализ, при който показателят се коригира за тежестта на състоянието и за конкуриращите прогностични фактори.

Избор на праговата стойност за CRP

Дихотомизирането на CRP беше извършено при праг от 10 mg/l. Тази стойност е конвенционалната лабораторна граница, разделяща нормалните и нискостепенни концентрации от клинично значимия системен острофазов отговор, и е принципно различна от ниските прагове на високочувствителния CRP (hs-CRP: <1, 1–3 и >3 mg/l), които се използват за стратификация на съдовия риск при стабилни пациенти в първичната профилактика; при концентрации над 10 mg/l становището на CDC/AHA препоръчва търсене на друг източник на възпаление, което подчертава острофазовия характер на този диапазон (178). В условията на остър коронарен синдром CRP нараства подчертано като острофазов реактант, поради което ниските hs-CRP прагове биха класифицирали практически всички пациенти като „повишени“ и биха загубили дискриминативна стойност; затова граница в острофазовия диапазон е физиологично и клинично адекватна и се използва последователно в прогностичните проучвания при остър коронарен синдром (174, 177). Изборът на 10 mg/l е подкрепен и от самите данни — медианата на CRP в групата над 80 години беше 10.6 mg/l, така че прагът съвпада практически с медианата и осигурява балансирани по обем и клинично интерпретируеми подгрупи.

6. Хемоглобин, анемия и връзка със смъртността

Анализът на хемоглобина разкри неблагоприятен изходен хематологичен профил при много възрастните пациенти и прогностична връзка със смъртността, която обаче се проявява по-ясно при непрекъснатото разглеждане на показателя, отколкото при дихотомизирането му до анемия. Тази особеност заслужава специално обсъждане, тъй като

има пряко методологично значение за начина, по който хемоглобинът следва да бъде включен в прогностичния модел.

Товарът на анемията при много възрастните

Пациентите над 80 години постъпват с достоверно по-нисък хемоглобин (медиана 127 срещу 140 g/l) и по-висока честота на анемия (26% срещу 15%) в сравнение с по-младите. Тази находка е закономерна и добре документирана — в кохорти на възрастни пациенти с остър коронарен синдром честотата на анемията достига 40% и повече, като тя нараства стръмно с възрастта (179, 180). Клиничното значение на анемията в контекста на ОКС е двойно: тя влошава кислородния баланс на застрашения миокард, задълбочавайки исхемията, и същевременно е маркер на подлежаща хронична болест и крехкост. В множество проучвания при възрастни пациенти с ОКС анемията се утвърждава като независим предиктор на смъртността — с рискови отношения от порядъка на 1.5, запазващи се и след корекция за съпътстващи заболявания и антитромботична терапия (180, 181). Показателно е, че в нашата кохорта анемията беше по-честа и сред консервативно лекуваните пациенти, което съответства на по-крехкия им профил и на съображенията за хеморагичен риск, обсъдени в раздела за лечението.

Градуирана срещу прагова връзка: защо непрекъснатият показател е за предпочитане

Централната методологична находка е разликата в резултата в зависимост от начина на анализ на хемоглобина. При разглеждането му като непрекъснат показател хемоглобинът предсказва достоверно отдалечената смъртност при пациентите над 80 години — рискът нараства с около 25% на всеки 10 g/l спад (OR 1.25). При дихотомизирането му обаче — тоест при разделянето на пациентите на „анемични“ и „неанемични“ по фиксирана граница — тази връзка губи статистическа достоверност.

Тази разлика не е противоречие, а разкрива същността на връзката: тя е градуирана (непрекъсната), а не прагова (стъпаловидна). Рискът от смърт нараства плавно с всеки грам спад на хемоглобина по цялата скала, без да съществува критична граница, под която рискът рязко се покачва. Този модел е точно документиран в литературата: в анализ на почти 40 000 пациенти с ОКС е установена градуирана (reverse J-образна) зависимост между хемоглобина и изхода, като сърдечно-съдовата смъртност нараства с около 21% на всеки 1 g/dL (≈10 g/l) спад на хемоглобина под референтните стойности — величина, практически идентична с получената в настоящото проучване (182).

Дихотомизирането на непрекъснат показател с такава градуирана връзка неизбежно води до загуба на информация и на статистическа мощ. При него пациент с гранична анемия (напр. хемоглобин 119 g/l) и пациент с тежка анемия (напр. 70 g/l) се поставят в една и съща категория, все едно рискът им е еднакъв, а от другата страна на границата пациенти с много различни стойности се обединяват като „неанемични“. По този начин реалният, плавно

нарастващ сигнал се „размива“ и отслабва до степен да изгуби достоверност. Практическото следствие е ясно: за целите на прогностичното моделиране хемоглобинът следва да бъде включен като непрекъсната стойност, а не като дихотомен показател „анемия“, за да се съхрани цялата налична прогностична информация. Дихотомизирането остава удобно за описателни цели (напр. отчитане на честотата на анемията), но при него се жертва прогностична сила.

Заслужава да се отбележи контрастът с бъбречния показател, обсъден в предходния раздел. Там прогностичната информация се съдържаше по-скоро в събитийния (прагов) показател — острото бъбречно увреждане — докато при хемоглобина връзката е градуирана. Тази разлика в „формата“ на връзката определя и различния начин на включване на двата показателя в модела: бъбречната функция чрез изходната гломерулна филтрация като маркер на хроничния товар, а хемоглобинът като непрекъсната стойност.

Изходна анемия срещу остър спад на хемоглобина

По аналогия с бъбречния анализ беше разгледан и острият спад на хемоглобина по време на престоя — показател, който при пациент на антитромботична терапия често отразява кръвоизливно усложнение. И тук се очертава сходен, макар и по-слабо изразен, възрастово зависим модел: острият спад на хемоглобина ≥ 20 g/l не носи прогностична информация при много възрастните, докато при по-младите се очертава неблагоприятна асоциация с вътреболничната смъртност, която не достига достоверност поради малкия брой събития. Този модел повтаря наблюдавания при острото бъбречно увреждане — острото влошаване изглежда по-значимо при по-младите пациенти, докато при много възрастните определяща е изходната стойност. Литературата потвърждава, че както изходната анемия, така и болнично придобитата анемия са свързани с влошена прогноза, макар и чрез отчасти различни механизми (183).

7. Бъбречна функция, остро бъбречно увреждане и смъртност

Наличието на изходен и максимален креатинин позволи да се разгледа не само изходната бъбречна функция, но и нейната динамика по време на болничния престой чрез дефиниране на остро бъбречно увреждане (AKI). Анализът разкри две допълващи се находки: изразено изходно хронично бъбречно увреждане при много възрастните и — по-неочаквано — силно възрастово зависима прогностична стойност на острото бъбречно увреждане. Тази последна находка заслужава обстойно обсъждане, тъй като има както методологично, така и концептуално значение.

Товарът на хроничното бъбречно увреждане при много възрастните

Пациентите над 80 години постъпват със значително по-увредена бъбречна функция — изходна изчислена скорост на гломерулна филтрация с медиана 45 ml/min спрямо 64 ml/min при по-младите, а минималната по време на престоя достига медиана 41 ml/min.

Тоест голяма част от много възрастните пациенти вече попадат в диапазона на умерено до тежко хронично бъбречно увреждане още при постъпване. Този резултат е закономерен и отразява прогресивното намаляване на гломерулната филтрация с възрастта, при което честотата на хроничното бъбречно заболяване нараства стръмно в напреднала възраст. Показателно е, че самата честота на острото бъбречно увреждане по време на престоя не се различаваше между възрастовите групи (около 17% и в двете) — разликата между тях е в изходното хронично състояние на бъбреците, а не в склонността към остро влошаване.

Възрастово зависимата прогностична стойност на острото бъбречно увреждане

Централната находка на този анализ е, че прогностичната стойност на острото бъбречно увреждане силно зависи от възрастта. При пациентите под 80 години развитието на AKI е мощен предиктор на изхода — вътреболничната смъртност нараства от 1% при пациентите без AKI до 22% при тези с AKI, а отдалечената — от 37% на 67%. При пациентите над 80 години обаче острото бъбречно увреждане губи всякаква прогностична стойност — смъртността е практически еднаква със и без AKI, и този резултат се потвърждава последователно във всички подгрупи над 80 г. Важно е да се подчертае, че този резултат не противоречи на литературата, а отразява добре описан феномен на затихване (attenuation) на прогностичната сила на бъбречните рискови фактори с напредване на възрастта.

Именно това затихване е документирано количествено: в големи кохорти рискът, свързан с намалена бъбречна функция, е значително по-изразен при по-младите, отколкото при по-възрастните — например коригираното отношение на шансовете за неблагоприятен бъбречен изход е около 2.73 при лица под 65 години спрямо едва 1.33 при тези над 65 години (184). Проучвания, специално стратифициращи връзката между острото бъбречно увреждане и дългосрочната смъртност след миокарден инфаркт по възраст, потвърждават, че ефектът е по-силен при по-младите пациенти (185). Нашите резултати възпроизвеждат този модел в най-крайната му форма при пациентите над 80 години, при които прогностичният сигнал на острия епизод на практика изчезва.

Защо острият епизод отстъпва пред хроничния товар

Обяснението на този контраст е клинично логично и има няколко взаимно допълващи се компонента. При по-младите пациенти, чиято изходна бъбречна функция е относително съхранена, развитието на остро бъбречно увреждане представлява необичайно и тежко събитие — то сигнализира за значим хемодинамичен срив, тежка исхемия или токсичен инсулт, и затова носи силна прогностична информация. При много възрастните, обратно, действат едновременно няколко механизма, които обезсилват този сигнал. Изходната бъбречна функция вече е широко и тежко компрометирана, така че съществува ефект на насищане — допълнителното остро влошаване настъпва върху вече увреден орган и добавя малко нова информация. Едновременно с това смъртността при много възрастните се

определя от множество конкуриращи фактори на крехкост, мултиморбидност и органна дисфункция, сред които приносът на един-единствен остър бъбречен епизод се разтваря. Не на последно място, при напреднало изходно бъбречно увреждане самата дефиниция на AKI, основана на относителна промяна на креатинина, губи чувствителност и специфичност.

Съществено е, че прогностично значимата бъбречна информация при много възрастните не изчезва — тя просто се измества от острия към хроничния показател. Както беше показано в лабораторния анализ, изходната изчислена гломерулна филтрация остава достоверен предиктор на вътреболничната смъртност при пациентите над 80 години. Тоест при тази популация значение има не дали пациентът е развил остро влошаване, а с каква изходна бъбречна функция е постъпил.

Клинично значение и следствия за прогностичния модел

Тези находки имат пряко значение за прогностичното моделиране. При изграждането на модел за пациентите над 80 години приоритет заслужава изходната гломерулна филтрация като маркер на хроничния бъбречен товар, а не острото бъбречно увреждане, чиято прогностична стойност в тази възрастова група е незначима. Това наблюдение се вписва и в по-широката закономерност, очертана в предходните анализи — при много възрастните пациенти отделните остри маркери (включително острото бъбречно увреждане и, както беше показано, размерът на инфаркта по тропонин) отстъпват по прогностично значение на изходния товар на хронична органна дисфункция и крехкост. От клинична гледна точка находката насочва вниманието към изходната бъбречна функция при стратификацията на риска и при планирането на интервенцията, като същевременно предупреждава, че липсата на остро бъбречно увреждане при много възрастен пациент не бива да се приема като благоприятен прогностичен знак.

8. Ехокардиографски показатели: левокамерна функция, митрална регургитация и прогноза

Ехокардиографският анализ очерта една находка, която се отличава от повечето разгледани дотук показатели: левокамерната систолна функция се оказа силен предиктор на смъртността при много възрастните — и то както на вътреболничната, така и на отдалечената. Това поведение е в директен контраст с исхемичния скор GRACE, който губи дискриминация за отдалечения изход в тази възрастова група, и заслужава обсъждане, тъй като изяснява защо някои „сърдечни“ маркери запазват прогностичната си стойност при много възрастните, а други — не. Успоредно с това значимата митрална регургитация очерта неблагоприятна, но статистически непотвърдена тенденция, а белодробната хипертония възпроизведе познатия възрастово зависим модел.

Левокамерната функция като предиктор на смъртността

Прогностичната стойност на левокамерната систолна функция след миокарден инфаркт е една от най-старите и добре установени в кардиологията — още класическите постинфарктни кохорти определят изтласкващата фракция като един от най-силните независими предиктори на преживяемостта (188). Настоящите данни потвърждават тази роля и я разширяват специфично към много възрастните: LVEF предсказа достоверно както вътреболничната (медиана при починалите 40% срещу 49%), така и отдалечената смъртност (43% срещу 56%; p<0.001), с добра дискриминация (AUC 0.74) и ясно градуирана зависимост — отдалечената смъртност нараства от 66% при запазена функция през 80% при средно намалена до 94% при намалена под 40%. Този градиент е в пълно съответствие с публикуваните данни: в голяма съвременна кохорта дългосрочната смъртност след ОКС нараства последователно през същите категории на изтласкващата фракция (10-годишна смъртност 24.8%, 33.5% и 41.3% при запазена, леко намалена и намалена функция; коригирано HR 1.33 и 1.64 спрямо запазената) (189). Нашите стойности възпроизвеждат същия градиент в усилен вид, отговарящ на много по-високата фонова смъртност в октогенарианската популация, и потвърждават, че дори лекото намаление на функцията носи прогностична информация.

Защо левокамерната функция „оцелява“ там, където GRACE се проваля

Най-същественото в тази находка е контрастът с поведението на GRACE. И двата инструмента съдържат информация за острото сърдечно състояние, но докато исхемичният скор губи всякаква дискриминация за отдалечената прогноза при много възрастните, LVEF я запазва. Обяснението е концептуално и обединява резултатите от предходните анализи. GRACE отразява тежестта на острия исхемичен епизод — параметри, които предсказват кой пациент ще загине от самото събитие. Левокамерната функция, обратно, не е чист остър маркер: тя интегрира едновременно размера на актуалното увреждане и кумулативния миокарден резерв, натрупан през целия предходен сърдечно-съдов живот на пациента. Именно затова тя се държи по-скоро като показател на хроничния товар — а както беше показано последователно в проучването (при изходната бъбречна функция, хемоглобина и CRP), точно хроничният товар определя отдалечената прогноза при много възрастните. Левокамерната функция се нарежда сред тези маркери на кумулативно състояние и с това обяснява защо запазва прогностичната си сила там, където чисто острите показатели я губят.

Митрална регургитация

Значимата (3–4 степен) митрална регургитация е по-честа при много възрастните (19% срещу 10%), което отразява по-изразеното исхемично и дегенеративно засягане на клапния апарат и неблагоприятното левокамерно ремоделиране. Прогностично тя очерта неблагоприятна посока — отдалечена смъртност 88% срещу 74% — която обаче не достигна достоверност поради малкия брой пациенти с тази находка (n=33). Литературата

недвусмислено подкрепя прогностичното значение на исхемичната митрална регургитация: още класическите количествени наблюдения установяват, че тя независимо влошава преживяемостта след миокарден инфаркт, при това градуирано според тежестта ѝ (190), а дори лека до умерена регургитация, установена рано след инфаркта, се асоциира с повишена смъртност (191). Тоест наблюдаваната от нас тенденция е в правилната посока и по всяка вероятност отразява реална връзка, която настоящата извадка просто е недостатъчно мощна да потвърди — находка, която заслужава прицелна оценка в по-голяма кохорта.

Белодробна хипертония и възрастовата диференциация

Ехокардиографски установената белодробна хипертония е честа при много възрастните (46%), но не показа никаква връзка с отдалечената смъртност (77% срещу 77%), докато при по-младите се очерта неблагоприятна тенденция (OR 2.17; p=0.072). Този модел повтаря наблюдаваното при острото бъбречно увреждане и при други вторични хемодинамични маркери: те носят прогностична информация при по-младите пациенти, но се обезсилват при много възрастните, при които високата фонова смъртност и множеството конкуриращи фактори „размиват“ приноса на всеки отделен вторичен показател. Белодробната хипертония при много възрастния пациент е толкова разпространена и мултифакторна (левокамерна дисфункция, клапна патология, хронична белодробна болест, стареене на съдовете), че губи дискриминационната си стойност.

Клинично значение и следствия за модела

От практическа и методологична гледна точка изводите са ясни. Левокамерната систолна функция е рутинно достъпен, евтин и мощен прогностичен показател, който при много възрастния пациент с ОКС заслужава централно място в оценката на отдалечения риск — за разлика от исхемичния скор, тя запазва дискриминацията си за дългосрочния изход. Затова LVEF (като непрекъснат показател или като категория с праг 40%) е водещ кандидат-предиктор за прогностичния модел. Значимата митрална регургитация, макар и непотвърдена в настоящата извадка, следва да се отчита като маркер на висок риск и активно да се търси. Белодробната хипертония, обратно, не носи самостоятелна прогностична стойност в тази възрастова група и не намира място в модела за отдалечената прогноза.

9. GRACE score, рискова стратификация и границите му при много възрастните

Анализът на GRACE разкри двойствена картина, която има пряко значение за изграждането на прогностичния модел: скорът запазва добрата си дискриминационна способност за вътреболничната смъртност дори при много възрастните, но напълно губи прогностичната си стойност за отдалечения изход в тази възрастова група. Този контраст — валиден за острата, безпомощен за дългосрочната прогноза — заслужава обстойно

обсъждане, тъй като очертава едновременно уместността и границите на утвърдения инструмент при пациентите над 80 години.

Валидността на GRACE за вътреболничната прогноза

В настоящото проучване GRACE показа добра дискриминация за вътреболничната смъртност както при много възрастните (AUC 0.744), така и при по-младите (AUC 0.714), с ясен градиент през терцилите (7% → 14% → 35% при над-80). Този резултат е в пълно съответствие с публикуваните данни. GRACE е изведен и валидиран именно като предиктор на вътреболничната и краткосрочната смъртност при остър коронарен синдром (157), а в целево проучване при много възрастни пациенти скорът запазва отлична точност за вътреболничната смъртност (C-статистика 0.86 при ≥80 години, практически идентична с 0.83 при по-младите) без значима загуба на дискриминация или калибрация с напредване на възрастта (192). Нашите данни възпроизвеждат тази находка и потвърждават, че за непосредствената рискова оценка при постъпване GRACE остава уместен инструмент и при октогенарианите, въпреки че възрастта е един от най-тежко претеглените му компоненти.

Защо GRACE се проваля за отдалечената прогноза при много възрастните

Централната и по-неочаквана находка е пълната загуба на дискриминация на GRACE за отдалечената смъртност при пациентите над 80 години — AUC 0.501, при напълно плоска зависимост през терцилите (77%, 76%, 76%). Важно е този резултат да се тълкува правилно: той не оспорва валидността на скора по принцип. В общата популация GRACE, изчислен при изписване, предсказва достоверно и дългосрочната смъртност след ОКС (193). Нашата находка обаче показва, че тази способност изчезва в най-крайната възрастова група. Обяснението е концептуално: отдалечената смъртност при много възрастните е висока (около 76%) и се определя предимно от възрастта, крехкостта, мултиморбидността и не-сърдечните причини за смърт, докато всички компоненти на GRACE (сърдечна честота, артериално налягане, клас по Killip, креатинин, кардиомаркери, спиране на сърдечната дейност) отразяват тежестта на острия исхемичен епизод. Скорът разграничава добре кой пациент ще загине от самото събитие, но не и кой ще преживее следващите години — изход, определян от кумулативния хроничен товар, а не от острата исхемия. Към това се добавя и ефектът на конкуриращите рискове: при популация с толкова висока фонова смъртност дискриминационната способност на всеки „остър“ маркер неизбежно се компресира.

Крехкостта и възпалението като липсващото измерение

Ако GRACE не улавя отдалечения риск при много възрастните, естествено възниква въпросът кой показател запълва тази празнина. Настоящите данни дадоха ясен отговор: CRP, разгледан самостоятелно, превъзхожда GRACE за отдалечената смъртност (AUC 0.66 срещу 0.52), а добавянето му към скора повишава дискриминацията до 0.68. Тази находка е в забележително съответствие с натрупващите се доказателства, че при възрастните

пациенти прогностичната стойност на GRACE се подобрява именно чрез добавяне на показатели за общия, а не за исхемичния товар. Най-пряката аналогия идва от крехкостта: в проучване при възрастни пациенти с миокарден инфаркт добавянето на скала за крехкост към GRACE подобрява дискриминацията за 12-месечната смъртност от AUC 0.80 на 0.86, със значима реклацификация на риска (194). Самата крехкост е независим предиктор на смъртността при възрастни с ОКС (195). CRP, като маркер на системното възпаление и на съпътстващата крехкост („inflammaging“), действа по същата ос — той носи информация за кумулативния хроничен товар, който GRACE по конструкция не отчита. Тоест различни по природа показатели — крехкост и възпаление — сочат към едно и също заключение: при много възрастните отдалечената прогноза изисква измерение отвъд острия исхемичен риск.

Клинично значение и следствия за модела

Тези находки имат директни практически и методологични следствия. От клинична гледна точка GRACE следва да продължи да се използва за вътреболничната рискова стратификация при много възрастните — там той е точен и полезен. Същевременно ниският или умереният GRACE не бива да успокоява по отношение на дългосрочната прогноза: пациент с „благоприятен“ скор може да има много висок отдалечен риск, определен от крехкост и коморбидност. Това предупреждение е особено важно в контекста на риск-лечебния парадокс, при който именно най-възрастните и рискови пациенти често получават по-малко активно лечение. За целите на прогностичния модел изводът е ясен: GRACE е подходяща основа за вътреболничната прогноза, но моделът за отдалечената прогноза при пациентите над 80 години трябва да интегрира маркери на хроничния и възпалителен товар — като CRP — и по възможност формална оценка на крехкостта.

10. Преживяемост, ефектът на реваскуларизацията и границите на обсервационния извод

Анализът на преживяемостта постави два въпроса с различна тежест. Първият — мащабът на отдалечения риск при много възрастните — има ясен и еднозначен отговор. Вторият — ефектът на предприетата реваскуларизация върху преживяемостта — е методологично най-деликатният в цялата разработка, тъй като наблюдаваната огромна разлика между интервенираните и неинтервенираните пациенти е силно повлияна от подбора им. Именно затова тук интерпретацията трябва да се опира не само на собствените данни, но и на наличните рандомизирани доказателства.

Тежката прогноза при много възрастните

Преживяемостта на пациентите над 80 години е неблагоприятна и в двата времеви хоризонта — вътреболнична 82% срещу 96% при по-младите и петгодишна едва 23% срещу 60%, при над трикратно повишен риск от отдалечена смърт (HR 3.40). Тези стойности са в

съответствие с публикуваните данни за октогенарианите с остър коронарен синдром, при които както ранната, така и отдалечената смъртност многократно надвишава тази при по-младите. Голяма част от отдалечената смъртност в тази възраст се дължи на не-сърдечни причини, крехкост и мултиморбидност — обстоятелство, което, както беше показано в предходните раздели, определя и защо чисто исхемичните маркери губят прогностична стойност за отдалечения изход.

Ефектът на реваскуларизацията — обсервационна асоциация срещу причинност

Собствените данни показват драматична разлика в преживяемостта в полза на ПКИ — петгодишна преживяемост 27% срещу 6%, с некоригирано рисково отношение над трикратно. Подобни асоциации са докладвани и в множество обсервационни проучвания при възрастни пациенти, при които реваскуларизацията се свързва с по-добра кратко- и дългосрочна преживяемост (196, 197). Тези находки обаче са системно повлияни от обяснимия по индикация подбор: най-тежко болните и най-крехките пациенти не получават ПКИ именно защото състоянието им я прави непрепоръчителна, така че те са обречени на висока смъртност независимо от интервенцията. Решаващото доказателство за мащаба на това объркване идва от рандомизираните данни. В проучването SENIOR-RITA — най-голямото рандомизирано изпитване при възрастни пациенти (средна възраст 82 години) с NSTEMI — инвазивната стратегия не намали нито общата смъртност, нито композитния показател от сърдечно-съдова смърт и миокарден инфаркт (25.6% срещу 26.3%; HR 0.94; p=0.53), нито сърдечно-съдовата смърт самостоятелно (HR 1.11) (146). С други думи, огромната разлика в преживяемостта, наблюдавана в обсервационни кохорти като настоящата, до голяма степен отразява подбора на пациентите, а не самостоятелен ефект на процедурата върху преживяемостта. Показателно е, че в нашите данни рисковото отношение остава повишено дори след корекция — илюстрация на остатъчното объркване, което статистическата корекция не може напълно да отстрани.

Най-нагледното потвърждение на този подбор идва от стратификацията на собствените данни по проведено лечение и клинична индикация. Разликата ПКИ/без ПКИ се запазва и при STEMI, и при NSTEMI/нестабилна стенокардия, но именно съставът на неинтервенираните групи разкрива истинската природа на асоциацията. Пациентите със STEMI без проведена ПКИ (n=11) имат медиана на преживяемост от едва един месец, като осем от единадесетте загиват още по време на болничния престой. Тази група не представлява „пропусната полза от реваскуларизация“, а точно обратното — това са катастрофални постъпвания (кардиогенен шок, механични усложнения, късно представяне), при които интервенция не е била технически възможна или клинично смислена. Тоест не липсата на ПКИ е причинила смъртта им, а тежестта на състоянието им е изключила както ПКИ, така и преживяемостта. Тази малка, но крайно селектирана група онагледява защо обсервационното сравнение ПКИ/без ПКИ надценява ефекта на процедурата.

Нюансите — къде реваскуларизацията все пак носи полза

Този извод не означава, че реваскуларизацията е безполезна при много възрастните. На първо място, SENIOR-RITA се отнася за NSTEMI; при STEMI първичната ПКИ остава животоспасяваща и не подлежи на рандомизирано оспорване по етични съображения. На второ място, дори при NSTEMI инвазивната стратегия намали честотата на повторните нефатални инфаркти (HR 0.75) и на последващите реваскуларизации (HR 0.26) — крайни точки със самостоятелно значение за качеството на живот и натоварването със здравни грижи, макар и без ефект върху преживяемостта. Ключовият модификатор е крехкостта: ползата от инвазивното поведение зависи повече от биологичното, отколкото от календарното състояние на пациента, и подходящият подбор — а не възрастта сама по себе си — определя резултата. Тоест решението за реваскуларизация при много възрастния пациент следва да бъде индивидуализирано, а не автоматично отхвърляно заради възрастта.

Видът на острата изява не влияе на отдалечената преживяемост

Сравнението на STEMI с обединената група NSTEMI и нестабилна стенокардия не показа разлика в отдалечената преживяемост (петгодишна 22% срещу 24%; log-rank p=0.74). Тази находка е в съответствие с общата закономерност на проучването: при много възрастните пациенти видът на острата коронарна изява има ограничено значение за отдалечения изход, който се определя от кумулативния хроничен товар — крехкост, коморбидност, органна дисфункция — а не от типа на индексното събитие. Докато при по-младите пациенти STEMI носи по-висок непосредствен риск, в напреднала възраст тази разлика се нивелира от доминиращия фонов риск.

Спектърът на значимите предиктори на преживяемостта

Систематичното изследване на кривите на преживяемост очерта група статистически значими предиктори, които не са разпръснати, а се групират в няколко смислени оси — наблюдение, което подкрепя централната теза на разработката. Тежестта на сърдечната недостатъчност и хемодинамичната нестабилност (клас по Killip над 2, кардиогенен шок, вътреболнична сърдечна недостатъчност) очертава една ос; структурата и функцията на сърцето (намалена левокамерна функция, значима митрална регургитация) — втора; а възпалителният и хранителният товар (CRP, албумин) — трета. Всички те, заедно с възрастта над 85 години, представляват различни измерения на кумулативния товар, който определя отдалечения изход при много възрастните. Особено внимание заслужава албуминът, който въвежда хранителната и крехкостна ос в прогнозата. Тази находка е в съответствие с натрупващите се доказателства за прогностичната роля на хранителния статус при ОКС: мета-анализ на албумин-базирания прогностичен хранителен индекс установи почти трикратно повишена отдалечена смъртност при ниски стойности (обобщено HR 2.97) при пациенти с ОКС след ПКИ (199). Обратно, класически рискови фактори като хемоглобин, бъбречна функция, диабет и прекаран инфаркт не достигнаха

достоверност — потвърждение, че при много възрастните отделните традиционни фактори отстъпват пред кумулативния товар.

Остри и хронични предиктори — примиряване на привидното противоречие

На пръв поглед спектърът на значимите предиктори съдържа противоречие. В предходните раздели беше показано, че „острите“ показатели губят прогностична стойност за отдалечения изход при много възрастните — исхемичният скор GRACE не дискриминира отдалечената смъртност, а острото бъбречно увреждане също губи прогностична сила в тази възраст. Тук обаче редица показатели, свързани с острата фаза — клас по Killip над 2, кардиогенен шок, вътреболнична сърдечна недостатъчност — се оказват сред най-силните предиктори на отдалечената преживяемост. Това привидно противоречие всъщност изяснява механизма зад цялата закономерност. Определящото не е дали един показател е „остър“ или „хроничен“, а дали отразява преходно събитие или трайно увреждане. Острото бъбречно увреждане и исхемичният риск, уловен от GRACE, в голяма степен се разрешават — пациентът, който ги преживее, се връща към изходното си състояние. Кардиогенният шок, тежката сърдечна недостатъчност и високият клас по Killip, обратно, рядко отзвучават напълно при много възрастния пациент; те бележат прехода към трайна левокамерна дисфункция и хронична сърдечна недостатъчност, което обяснява и тясната им връзка с намалената LVEF. Тоест те не са преходни инсулти, а предвестници на постоянно структурно и функционално увреждане — и именно затова носят отдалечена прогностична информация. Литературата потвърждава, че класът по Killip предсказва не само ранната, но и късната смъртност след миокарден инфаркт (202). Така спектърът на предикторите не противоречи на тезата за водещата роля на кумулативния товар, а я допълва: острите събития имат значение за отдалечения изход дотолкова, доколкото оставят траен отпечатък върху сърцето и организма.

Парадоксът на холестерола

Сред значимите предиктори хиперхолестеролемията се откроява с парадоксална, защитна посока — регистрираната хиперхолестеролемия се свързва с по-добра преживяемост (HR 0.41). Този резултат не бива да се тълкува като защитен ефект на високия холестерол, а представлява добре описания „холестеролов парадокс“ или обратна епидемиология при много възрастните (200, 201). В основата му стоят два механизма. Първият е обратната причинност: ниските стойности на холестерола в напреднала възраст често са маркер на крехкост, недохранване, кахексия или скрито тежко заболяване (включително онкологично), които сами по себе си повишават смъртността. Вторият е объркването по индикация: наличието на хиперхолестеролемия като диагноза идентифицира пациенти, подложени на статинова терапия и с относително по-съхранен метаболитен и функционален статус. Тоест не холестеролът предпазва, а неговата липса маркира по-болните и по-крехки пациенти. Този пример е поучителен и в методологично

отношение — той илюстрира защо статистически значимите, но парадоксални асоциации не могат да се включват наивно в прогностичния модел, без да се отчете тяхната истинска природа.

Клинично значение и следствия за модела

Практическите изводи са няколко. Тежката отдалечена прогноза налага реалистични очаквания и споделено вземане на решения с пациента и близките, както и формална оценка на крехкостта при планиране на инвазивно поведение. Решението за реваскуларизация трябва да бъде индивидуализирано, а не продиктувано от възрастта. За целите на прогностичния модел изводът е категоричен: проведената реваскуларизация не бива да се включва като „защитен“ предиктор на преживяемостта, тъй като нейната обсервационна връзка с изхода е доминирана от подбора и би обърнала причинно-следствената логика. Моделът следва да се гради върху изходните маркери на риска и хроничния товар, а ефектът на лечението — да се оценява само с методи за контрол на подбора.

11. Ефектът на реваскуларизацията върху преживяемостта по клинична индикация при много възрастните

Разделянето на анализа по клинична индикация изяснява най-деликатния въпрос на разработката — носи ли реваскуларизацията полза при пациентите над 80 години. Стратифицирането разграничава два различни клинични сценария (STEMI и NSTEMI/нестабилна стенокардия), при които както доказателствената база, така и тълкуването на собствените данни се различават. Затова обсъждането следва да е балансирано — да отдели наблюдаваната асоциация от причинния ефект, без нито да я преувеличава, нито да отрича реалната клинична полза.

STEMI — животоспасяващата реперфузия и селектираната група без ПКИ

При STEMI първичната перкутанна коронарна интервенция е утвърден животоспасяващ стандарт, чиято полза не подлежи на рандомизирано оспорване по етични съображения и не зависи от възрастта. Наблюдаваната в кохортата голяма разлика (без ПКИ HR 4.27) не измерва ефикасността на процедурата, а отразява крайно селектирания състав на неинтервенираната група — единадесет пациенти с медиана на преживяемост един месец, осем от които загиват още в болницата. Това са катастрофални постъпвания (кардиогенен шок, механични усложнения, късно представяне), при които реперфузия не е била технически възможна или клинично уместна. С други думи, при STEMI не липсата на ПКИ е причинила смъртта, а непреодолимата остра катастрофа е изключила едновременно и интервенцията, и преживяемостта. Този пример е крайната форма на обяснимия по индикация подбор и не бива да се тълкува като мярка за ефекта на реваскуларизацията.

NSTEMI и нестабилна стенокардия — по-надеждното сравнение и рандомизираните данни

При обединената група с NSTEMI и нестабилна стенокардия сравнението е по-балансирано и позволява по-надеждно тълкуване. Тук връзката на липсата на ПКИ с по-ниската преживяемост (HR 3.30) се запазва достоверна и след коригиране за възраст, левокамерна функция и CRP (HR 2.38), за разлика от поведението ѝ в общия многофакторен модел. Този резултат е в съответствие с най-релевантните рандомизирани доказателства. Проучването After Eighty, проведено именно при пациенти на възраст над 80 години с NSTEMI или нестабилна стенокардия, установи, че инвазивната стратегия достоверно намалява комбинирания изход (миокарден инфаркт, спешна реваскуларизация, инсулт и смърт), като ползата се задържа и при дългосрочно проследяване (144, 203). По-новото проучване SENIOR-RITA е по-неутрално по отношение на смъртността и композитния изход, но също потвърждава намаляване на повторните инфаркти и реваскуларизации (146). Наблюдателни кохорти с методи за контрол на подбора допълнително свързват инвазивното поведение с по-добра преживяемост при възрастните с NSTEMI (204). Съвкупността от данни очертава последователна картина — при подходящо подбрани много възрастни пациенти с NSTEMI реваскуларизацията носи реална полза, изразена преди всичко в намаляване на исхемичните събития, докато самостоятелният ефект върху общата смъртност е по-несигурен, но не изключен.

Наблюдение срещу причинност — необходимият баланс

Съчетаването на собствените данни с рандомизираните позволява прецизна формулировка. От една страна, наблюдаваната в кохортата разлика в преживяемостта надценява ефекта на процедурата, тъй като най-тежко болните и крехки пациенти не получават ПКИ и умират независимо от нея — затова при пълно коригиране самостоятелната връзка отслабва. От друга страна, това отслабване не е доказателство за липса на ефект: то отразява ограниченията на обсервационния анализ, а не отсъствие на полза. Рандомизираните проучвания, които елиминират подбора, показват реален благоприятен ефект на инвазивната стратегия при много възрастните — категоричен при STEMI и потвърден за исхемичните събития при NSTEMI. Правилният извод следователно не е „реваскуларизацията не помага“, а „обсервационната разлика преувеличава ползата, но реална полза съществува при подходящо подбрани пациенти“.

Крехкостта и подборът на пациентите

Ключовият фактор, който определя ползата, е не календарната, а биологичната възраст на пациента. Именно крехкостта, а не годините сами по себе си, модифицира съотношението полза/риск от инвазивното поведение. Затова решението за реваскуларизация при много възрастния пациент следва да се основава на индивидуализирана оценка, включваща формална преценка на крехкостта, а не на автоматично отхвърляне заради възрастта. Този подход е в основата на съвременните препоръки за поведение при възрастните пациенти с остър коронарен синдром и е

подкрепен от факта, че в рандомизираните проучвания ползата от инвазивната стратегия се запазва в широк възрастов диапазон при подходящ подбор.

12. Процедурни характеристики на перкутанната коронарна интервенция при много възрастните

Процедурният анализ допълва клиничната картина на разработката с техническото измерение на реваскуларизацията — как е проведена интервенцията при пациентите над 80 години, различава ли се от поведението при по-младите и носи ли самата техника прогностична информация. Трите основни наблюдения — съпоставимият обем на интервенцията между възрастовите групи, закономерната зависимост на стратегията от клиничната индикация и липсата на самостоятелна прогностична стойност на процедурните показатели — заслужават отделно тълкуване в светлината на съвременните доказателства.

Съдов достъп — радиалният стандарт и анатомичните ограничения на възрастта

Изборът на съдов достъп е единствената процедурна характеристика, която се различава достоверно между възрастовите групи: при много възрастните феморалният достъп е използван над два пъти по-често (17.7% срещу 7.8%). Тази разлика има ясно анатомично обяснение — напредналата възраст се съпътства от изразена извитост, калциноза и атеросклеротично засягане на радиалните, брахиалните и субклавиалните артерии, което често прави радиалния достъп технически неосъществим. Същевременно радиалният достъп остава предпочитан и в двете групи, в съответствие с утвърдените препоръки. Мащабните рандомизирани проучвания и мета-анализи на индивидуални данни (MATRIX, RIVAL, обобщеният анализ на седем рандомизирани проучвания) убедително показват, че радиалният достъп намалява големите кръвоизливи, съдовите усложнения и дори общата смъртност спрямо феморалния при пациенти с остър коронарен синдром, като ползата е особено изразена именно при пациентите с висок риск от кръвоизлив — каквито са възрастните (205, 206). Наблюдаваната в собствената кохорта тенденция към по-лоша преживяемост при феморален достъп (петгодишна 17% срещу 29%; p=0.087) следва да се тълкува предпазливо — тя отразява предимно по-неблагоприятния съдов и общ статус на пациентите, при които радиалният подход е бил невъзможен, а не изолиран вреден ефект на самия достъп. Практическото следствие е ясно: радиалният достъп трябва да остане предпочитан и при много възрастните, когато е технически осъществим, именно защото те са групата, която печели най-много от намаления риск от кръвоизлив.

Стратегия на реваскуларизация според клиничната индикация

Вътре в групата над 80 години стратегията на реваскуларизация закономерно следва клиничната индикация. При STEMI, където е налице ясна тромботична оклузия на виновната артерия, почти всички процедури завършват с имплантиране на стент и с най-

голям стентов товар — поведение, което отразява необходимостта от сигурно и трайно възстановяване на проходимостта на острозапушения съд. Обратно, при NSTEMI и особено при нестабилната стенокардия делът на процедурите само с балонна дилатация нараства значително (до 44%), а стентовият товар е по-нисък. Това разпределение е клинично логично: при синдромите без ST-елевация лезиите по-често са дифузни, рестенотични (инстент рестеноза) или с несигурна хемодинамична значимост, при които съвременната практика все по-често прибягва до медикамент-отделящ балон, етапно поведение или физиологично насочен по-ограничен подход. Разпознаването на този модел е важно, тъй като по-ниският стентов товар при синдромите без ST-елевация не бива да се тълкува като по-малко пълноценна реваскуларизация, а като адаптиране на техниката към различната патоанатомия.

Предизвикателната анатомия на много възрастните и справянето с нея

Ангиографският анализ разкрива, че основната разлика на много възрастните не е в тежестта, а в техническата сложност на коронарната болест. Коронарната тортуозност (26.6% срещу 6.1%) и калцинозата (44% срещу 16.5%) са драматично по-чести, което налага и по-агресивна подготовка на лезията — балонна предилатация при над 90% от пациентите. Тези находки са в пълно съответствие с патофизиологията на съдовото стареене — прогресивната артериална ригидност, медиокалциноза и загуба на еластичност, описани в увода на разработката. Клинично значимото обаче е, че въпреки по-неблагоприятната анатомия финалният ангиографски резултат остава съпоставим с този при по-младите — успешен кръвоток TIMI 3 в около 84%, без достоверна разлика. Този резултат подкрепя тезата, че в ръцете на опитен интервенционален екип предизвикателната анатомия не е основание за отказ от реваскуларизация, а изисква съответна техническа подготовка (модификация на калция, подходящ избор на достъп и водачи). Разпространението на болестта — многосъдовото засягане, тоталната оклузия, тромбозата — не се различава от това при по-младите, което опровергава схващането, че много възрастните имат непременно „по-лоши" за третиране съдове; те имат по-твърди и по-извити, но не непременно по-разпространени лезии.

Пълнота на реваскуларизацията и стентов товар — уроците на FIRE

Един от най-интересните резултати е слабата тенденция към по-добра преживяемост при пациентите с по-голям брой имплантирани стентове (HR 0.82 на стент; p=0.086) и обратно — към по-лоша при процедурите само с балон. На пръв поглед парадоксална, тази посока е в съответствие с най-новите рандомизирани доказателства за пълнотата на реваскуларизацията при възрастните. Проучването FIRE, проведено именно при пациенти на възраст над 75 години с миокарден инфаркт и многосъдова болест, установи, че физиологично насочената пълна реваскуларизация намалява достоверно комбинирания изход (смърт, миокарден инфаркт, инсулт и исхемично обусловена реваскуларизация)

спрямо третиране само на виновната лезия, като ползата се задържа и на третата година (147, 207). Собствените данни, макар обсервационни, сочат в същата посока — по-пълната реваскуларизация (повече стентове, технически осъществимо стентиране вместо балон) се свързва с по-добра прогноза. Тази връзка обаче е силно повлияна от подбора: по-пълна реваскуларизация е възможна при по-подходящи, по-малко калцирани и по-малко крехки пациенти, така че наблюдаваното предимство отчасти отразява характеристиките на пациента, а не само техниката. Правилният прочит съчетава двете нива на доказателства — рандомизираните данни обосновават активното преследване на пълна реваскуларизация при подходящите много възрастни пациенти, а собствените данни потвърждават, че в реалната практика по-пълната реваскуларизация се свързва с по-добър изход.

Процедурните показатели не определят отдалечената прогноза

Най-същество за основната теза на разработката е, че нито един процедурен показател не се очертава като самостоятелен определящ фактор за отдалечената преживяемост. Обемът контраст, процедурното време, броят и дължината на стентовете, съдовият достъп — всички остават статистически незначими в едномерния анализ, а слабите тенденции се обясняват със сложността на лезията и подбора на пациента. Този резултат не омаловажава техническото качество на интервенцията — успешният коронарен кръвоток (TIMI 3) е постигнат в почти всички случаи, а самата реваскуларизация носи полза, както бе показано в отделна глава. По-скоро той поставя процедурните детайли в правилната им перспектива: веднъж проведена успешно, интервенцията възстановява проходимостта, но по-нататъшната съдба на много възрастния пациент се определя не от милиметрите стент или мililитрите контраст, а от неговия интегрален биологичен статус — левокамерна функция, системно възпаление, хранителен и функционален резерв. Единственото процедурно съображение с трайно значение остава безопасността — минимизирането на контраст-индуцираната нефропатия и на съдовите усложнения, към които много възрастните са особено уязвими, което отново извежда на преден план радиалния достъп и разумното дозиране на контраста.

Ангиографските показатели обаче внасят важно уточнение. За разлика от количествените процедурни характеристики, част от ангиографските находки носят реална прогностична стойност — но не тези, които бележат техническата сложност, а тези, които отразяват обема застрашен миокард. Засягането на проксималния LAD (HR 1.63; p=0.044; петгодишна преживяемост 17% срещу 33%), тоталната или субтотална оклузия (HR 1.98; p=0.013) и стволовата стеноза (HR 2.00) утежняват отдалечената прогноза, докато коронарната тортуозност, калцинозата, броят засегнати съдове и финалният TIMI-поток нямат самостоятелна стойност. Проксималният LAD се утвърди и в многофакторния модел като независим предиктор на вътреболничната смъртност. Това разграничение е клинично издържано и потвърждава основната линия на разсъждение: значение има не колко трудна е била процедурата, а колко миокард е бил застрашен и по каква локализация.

Проксималната оклузия на предната десцендентна артерия застрашава най-голям обем миокард и затова носи най-тежка прогноза — закономерност, известна от общата кардиология, която се потвърждава и при много възрастните.

13. Взаимовръзки между процедурните и ангиографските характеристики

Анализът на взаимовръзките между процедурните и ангиографските показатели измества фокуса от отделния показател към логиката, която ги свързва — как конкретната анатомия на лезията диктува техниката на интервенцията и с какви последствия за натоварването и безопасността на процедурата. Трите очертани зависимости — калциноза и подготовка на лезията, сложна анатомия и контрастно натоварване, съдов достъп и кървене — имат ясна опора в патофизиологията и в съвременните доказателства и заслужават отделно тълкуване.

Калцинозата и модификацията на лезията

Най-силната установена зависимост — драматичното нарастване на нуждата от некомплайънтен балон, постдилатация и балони с малък диаметър при калцирани лезии — отразява една от основните съвременни концепции в интервенционалната кардиология: калцият е главното препятствие пред качественото стентиране. Тежката коронарна калциноза пречи на пълноценното разгъване на стента (underexpansion), а недоразгънатият стент е водещ механизъм на рестеноза и тромбоза в стента. Затова модификацията и подготовката на калцирания съд преди имплантацията са критични за трайния резултат. Наблюдаваният в собствената кохорта модел — калцинозата увеличава многократно балонната подготовка (NC балон OR 22.9, постдилатация OR 13.3), но не и броя на стентовете — е точно отражение на този принцип: усилието се насочва към подготовката на лезията, а не към повече метал. Съвременният арсенал за модификация на калция надхвърля некомплайънтните и режещите/скоринг балони и включва ротационна атеректомия и интраваскуларна литотрипсия, чиято ефикасност за оптимизиране на разгъването на стента при тежко калцирани лезии е доказана в специализирани проучвания (149, 208). При много възрастните, при които калцинозата е особено честа (44% в настоящата извадка), тези находки подчертават нуждата от адекватна оценка на калция (включително чрез образни методи) и от съответна стратегия за подготовка на лезията, за да се постигне пълноценен и траен резултат.

Сложна анатомия и контрастно натоварване

Тортуозността и многосъдовата болест удължават процедурата и увеличават обема на контрастната материя, без непременно да увеличават стентовия товар. Тази на пръв поглед техническа подробност има съществено клинично значение именно при много възрастните. Обемът контрастна материя е основен модифицируем рисков фактор за контраст-индуцирано остро бъбречно увреждане, а възрастните пациенти — с изходно намалена

гломерулна филтрация и висока честота на хронично бъбречно заболяване (39% в настоящата кохорта) — са особено уязвими към него. Установената връзка между сложната анатомия и по-големия обем контраст очертава конкретна група пациенти с повишен риск от бъбречно увреждане: тези с калцирана, извита и многосъдова коронарна болест. Практическото следствие е ясно — при такива пациенти са особено важни стратегиите за минимизиране на контраста (планиране на процедурата, използване на образен контрол, етапна реваскуларизация на съпътстващите лезии вместо третиране на всичко наведнъж), които съчетават техническата пълноценност с бъбречната безопасност. Насоченият към виновната лезия подход, наблюдаван в кохортата (многосъдовата болест не увеличи броя на стентовете), е съвместим именно с такава балансирана стратегия.

Съдов достъп, кървене и прогноза

Връзката между феморалния достъп, по-честото кървене и по-големия спад в хемоглобина възпроизвежда в собствената кохорта едно от най-добре установените предимства на радиалния достъп. Рандомизираните данни (MATRIX и мета-анализите на индивидуални данни) недвусмислено показват, че радиалният достъп намалява големите кръвоизливи и съдовите усложнения, а при пациентите с остър коронарен синдром — и общата смъртност (205). Този факт не е самоцелен: кръвоизливът след перкутанна коронарна интервенция е независим предиктор на неблагоприятния изход, като утежнява прогнозата чрез хемодинамични последствия, нужда от прекъсване на антиагрегантната терапия и трансфузии (209). Именно затова предимството на радиалния достъп е най-голямо при пациентите с висок риск от кървене — а много възрастните, с крехки съдове, чести коморбидности и повишена чувствителност към антитромботичните средства, са прототипът на такъв пациент. Обективното потвърждение в собствените данни — не само по-честото регистрирано кървене, но и измеримо по-ниският надир и по-големият спад на хемоглобина при феморален достъп — придава тежест на този извод. Същевременно връзката е повлияна и от подбора: феморалният достъп се използва по-често при технически по-сложните пациенти, при които радиалният подход е невъзможен, така че част от разликата отразява изходния им профил. Това обаче не отслабва практическата препоръка, а я подкрепя — радиалният достъп следва да бъде предпочитан винаги, когато е технически осъществим.

14. Терапия при изписването — вторична профилактика, риск-лечебен парадокс и граници на едномерния анализ

Анализът на изписната терапия даде няколко взаимно допълващи се резултата, всеки от които заслужава обсъждане: като цяло добра и съответстваща на препоръките медикаментозна вторична профилактика при много възрастните без изразен възрастов риск-лечебен парадокс; рязко и възрастово-независимо интензифициране на терапията след острия коронарен синдром спрямо приеманата преди него; вътрешно недолекуване на

пациентите с NSTEMI спрямо тези със STEMI; и невъзможност връзката между терапията и смъртността да бъде оценена надеждно на едномерно ниво поради обърквane по индикация. Заедно те очертават както силните страни на практиката в центъра, така и конкретните цели за подобрение и методологичните ограничения при моделирането.

Добра медикаментозна практика при много възрастните

Основната находка е обнадеждаваща: преживелите до изписване пациенти над 80 години получават медикаментозна вторична профилактика с високи честоти, които не се различават достоверно от тези при по-младите — статин при 92%, антиагрегант при 98%, бета-блокер при 78% и инхибитор на ренин-ангиотензиновата система при 64%. Този резултат заслужава внимание, тъй като литературата последователно описва обратното — така нареченият риск-лечебен парадокс, при който именно най-възрастните и най-рисковите пациенти получават най-малко интензивно лечение (210, 211). В настоящата кохорта такъв изразен възрастов парадокс не се наблюдава, което говори за добра практика в специализирания център. Известен резерв за подобрение остава при пълнотата на режима — пълна тройна терапия получават около половината много възрастни — и при приложението на инхибитор на ренин-ангиотензиновата система, което е донякъде по-ниско и вероятно отразява оправдана предпазливост при бъбречна дисфункция и хипотония, но и възможност за по-активно лечение при подходящите пациенти.

Интензифициране на терапията след острия коронарен синдром

Съпоставката на терапията при постъпване спрямо изписване добавя важно измерение към картината. Преди събитието употребата на вторична профилактика е ниска — статин при едва около 22%, аспирин при 30%, антиагрегант при 15% от много възрастните — което отразява непълната първична профилактика в общата популация и вероятно недодиагностицираната коронарна болест в напреднала възраст. Острият коронарен синдром задейства рязко и високо достоверно интензифициране: при изписване статинът достига 92%, аспиринът 90%, антиагрегантът 84%, а всички промени са значими (McNemar $p<0.001$ за повечето класове). Решаващото за основната теза е, че този скок е идентичен по посока и величина при много възрастните и при по-младите — тоест събитието „изравнява“ лечението независимо от възрастта. Това е може би най-силният аргумент срещу възрастовия риск-лечебен парадокс в настоящата кохорта: не само че крайните нива на терапия при изписване са съпоставими, но и самата динамика на назначаването им е еднаква. Наблюдението е в съответствие с данните, че структурираните пътеки на болнично поведение при острия коронарен синдром до голяма степен премахват възрастовите различия в предписването, за разлика от амбулаторната профилактика, където такива различия се задържат. Ниската изходна употреба същевременно насочва вниманието към пропуска във вторичната (а и първичната) профилактика преди събитието — реален резерв за подобрение на ниво популация.

Недолекуването при NSTEMI — вътрешен риск-лечебен парадокс

Макар че изразен възрастов парадокс не се откри, разбивката по клинична индикация разкри неговия еквивалент вътре в кохортата: пациентите с NSTEMI получават достоверно по-непълна терапия от тези със STEMI — по-малко аспирин (71% срещу 98%), по-малко бета-блокер (57% срещу 80%) и числено по-малко ACE-инхибитор и пълна тройна терапия. Тази закономерност е точно описаният в литературата риск-лечебен парадокс при NSTEMI: пациентите с най-висок исхемичен риск — по-възрастни, по-коморбидни, с по-висок GRACE скор — получават най-малко агресивно лечение, като приложението на препоръчаната терапия парадоксално намалява с нарастване на изчисления риск (212). Обяснението е многопластово. Пациентите със STEMI попадат в ясни, протоколно задвижвани пътеки на поведение, които осигуряват пълнота на терапията, докато NSTEMI е по-хетерогенна диагноза, при която решенията са по-индивидуализирани и оставят място за пропуски. Към това се добавя и систематичната тенденция клиницистите да подценяват риска при най-тежко болните. Тъй като прогнозата при NSTEMI в напреднала възраст често не е по-благоприятна от тази при STEMI, това недолекуване представлява конкретна и адресируема цел за подобрение на качеството.

Защо връзката терапия–смъртност не може да се оцени едномерно

Оценката на връзката между изписната терапия и отдалечената смъртност изисква особено внимание. При по-младите пациенти отделните медикаменти се асоциираха с по-ниска смъртност, докато при много възрастните такава връзка липсваше. Този резултат обаче не бива да се тълкува като липса на ефект от терапията. Основната пречка е объркването по индикация: при много възрастния пациент решението дали да се предпише даден медикамент се определя от крехкост, съпътстваща патология, противопоказания и очаквана продължителност на живота, така че самото предписване е маркер за по-добро изходно състояние, а непредписването — за по-тежко болни пациенти. В обсервационен план това създава изкуствена или обърната асоциация, която маскира реалния защитен ефект. Към това се добавят конкуриращите рискове — при отдалечена смъртност около 76%, определяна предимно от не-сърдечни причини, кардиопротективният ефект се разтваря — и малкият брой пациенти без съответната терапия, който прави оценките нестабилни. Рандомизираните и адаптираните обсервационни данни продължават да подкрепят приложението на вторичната профилактика и инвазивното поведение и при възрастните пациенти (211). Практическото следствие за прогностичния модел е важно: изписните медикаменти не бива да се включват като „защитни“ предиктори, тъй като това би обърнало причинно-следствената връзка — те отразяват годността за лечение, а не самостоятелен ефект, и подлежат на многофакторно коригиране или на изключване от модела.

15. Многофакторен рисков модел и точков скор SOFIA-ACS за пациентите над 80 години

Разработката завършва с два взаимно свързани резултата — многофакторен рисков модел за отдалечената и вътреболничната прогноза и изведен от него точков скор за оценка при приемането. Тяхната стойност се определя не само от постигнатата дискриминация, но и от това, което разкриват за детерминантите на риска при много възрастните, от начина, по който третират ефекта на реваскуларизацията, и от честната преценка на границите им. Тези аспекти заслужават обсъждане.

Защо е необходим специфичен за много възрастните модел

Изграждането на собствен прогностичен модел за пациентите над 80 години не е самоцел, а отговор на установен дефицит. Както беше показано, утвърденият скор GRACE запазва стойност за вътреболничната, но не и за отдалечената прогноза в тази възрастова група. Този проблем не е изолиран — стандартните инструменти за сърдечно-съдова рискова оценка систематично се представят по-слабо при възрастните пациенти, при които крехкостта, мултиморбидността и конкуриращите не-сърдечни причини за смърт изкривяват оценките, ако не бъдат отчетени (213, 214). Ето защо е обосновано разработването на модел, съобразен именно с тази популация, който отразява доминиращите при нея детерминанти на изхода, а не пренася механично рискови фактори, валидни при по-младите.

Какво разкрива моделът за детерминантите на прогнозата

Многофакторният модел формализира централната теза на разработката. След взаимно коригиране самостоятелна прогностична стойност за отдалечения изход запазват възрастта и левокамерната функция, с гранична роля на CRP и — в пълния модел — на значимата митрална регургитация. Показателно е кои фактори не носят независима информация: придружаващите заболявания (отделно и като коморбиден товар), острите хемодинамични маркери и хранителният статус губят самостоятелна значимост, тъй като сигналът им се препокрива с този на възрастта и левокамерната функция. Това не омаловажава ролята им, а показва, че при много възрастните прогнозата се определя не от отделни диагнози, а от интегралното функционално състояние — миокарден резерв, отразен от левокамерната функция, върху фона на напредналата възраст. Моделът, макар и опростен, улавя именно това интегрално измерение.

Реваскуларизацията в модела — потвърждение на подбора

Включването на проведената реваскуларизация в модела, съобразно основната цел на разработката, доведе до едно от най-поучителните наблюдения. В парсимониозния модел липсата на ПКИ оставаше независим предиктор, но в пълния модел — при коригиране за всички маркери на тежестта — тя губеше статистическа значимост. Това поведение е

класически белег на обяснимия по индикация подбор: привидната полза от реваскуларизацията отслабва в степента, в която се отчита изходната тежест на състоянието, приближавайки се към неутралния резултат от рандомизираните проучвания при възрастни пациенти с NSTEMI. По този начин самият модел, чрез вътрешната си логика, потвърждава извода, направен в раздела за преживяемостта — че наблюдаваната разлика в изхода между интервенирани и неинтервенирани пациенти отразява преди всичко подбора им, а не самостоятелен ефект на процедурата. Това е и методологична поука за прогностичното моделиране: лечебните променливи не могат да се третират като обикновени предиктори.

Точковият скор SOFIA-ACS — клинична стойност и място

Изведеният точков скор SOFIA-ACS превръща модела в практичен инструмент, приложим до леглото на болния още при приемането. По замисъл той е аналог на GRACE, но с две съществени разлики — специфичен е за пациентите над 80 години и е насочен към отдалечената прогноза, тоест покрива именно периода, в който GRACE губи стойност. Скорът използва само пет показателя, налични при постъпване (възраст, левокамерна функция, CRP, албумин и клас по Killip), и разделя пациентите в три групи с петгодишна преживяемост от около 49% до практически нула. Съзнателното изключване на реваскуларизацията прави скора чисто „входен“ — той оценява риска, преди да се вземе решение за лечение, вместо да го смесва с него. Включването на албумина въвежда и хранително-крехкостно измерение, което липсва в класическите исхемични скорове — в съответствие с доказателствата, че добавянето на маркери за крехкост подобрява прогностичната оценка при възрастните. Дискриминацията му (C-индекс 0.69) е умерена, но типична за отдалечена прогноза в популация с висока фонова смъртност, и клинично полезна за първоначална стратификация.

Ограничения и необходимост от валидация

Границите на двата резултата трябва да се назоват ясно. Моделът и скорът са изведени от данните на единичен център, при пълни случаи и относително ограничен брой събития, а представените показатели за точност са вътрешни (apparent) — макар бутстрап корекцията за оптимизъм да показва ограничено пренагаждане, тя не замества независимата проверка. Съвременните стандарти за прогностично моделиране изискват външна валидация в независима кохорта преди клинично приложение (215). Освен това при много възрастните конкуриращите рискове и високата не-сърдечна смъртност усложняват както моделирането, така и тълкуването. Затова разработеният скор следва да се разглежда като кандидат-инструмент, който изисква валидиране и евентуално калибриране, а не като завършено средство за рутинна употреба. Тази предпазливост не омаловажава приноса — тя е неотделима част от коректното представяне на всеки нов прогностичен модел.

VII. ИЗВОДИ

Въз основа на проведения анализ на пациентите с остър коронарен синдром на възраст над 80 години и сравнението им с групата на възраст 65–79 години могат да се направят следните изводи:

1. Пациентите над 80 години с остър коронарен синдром имат значително по-неблагоприятна прогноза от по-младите и в двата времеви хоризонта — вътреболнична преживяемост 82% срещу 96% и петгодишна 23% срещу 60%, при над трикратно повишен риск от отдалечена смърт (HR 3.40). Дори в рамките на самата група над 80 години възрастта запазва силата си на предиктор.

2. При много възрастните отдалечената прогноза се определя преди всичко от кумулативния хроничен и функционален товар — възраст, левокамерна функция, системно възпаление и хранителен статус — а не от отделни диагнози или изолирани остри събития.

3. Левокамерната систолна функция е най-силният единичен прогностичен маркер, предсказвайки достоверно както вътреболничната, така и отдалечената смъртност (AUC 0.74; намалена LVEF под 40% повишава риска от отдалечена смърт над шест пъти).

4. С-реактивният протеин и серумният албумин въвеждат съответно възпалителната и хранително-крехкостната ос на риска, като и двата стратифицират отдалечената преживяемост по градуиран начин.

5. Хемоглобинът и бъбречната функция носят прогностична информация само като непрекъснати (градуирани), но не и като прагови показатели, което определя и начина на включването им в модела.

6. Острите показатели, които бележат трайно миокардно или хемодинамично увреждане — кардиогенен шок, висок клас по Killip, вътреболнична сърдечна недостатъчност и значима митрална регургитация — предсказват отдалечения изход, докато преходните инсулти (острото бъбречно увреждане, исхемичният риск по GRACE) губят прогностична стойност в тази възраст.

7. Скорът GRACE запазва добра дискриминация за вътреболничната прогноза при много възрастните (AUC 0.74), но напълно я губи за отдалечената (AUC 0.50) — за разлика от по-младите пациенти, при които запазва скромна стойност.

8. Придружаващите заболявания — както поотделно, така и като обобщен коморбиден товар — не показват самостоятелна прогностична стойност за отдалечения изход при

много възрастните, поради повсеместната мултиморбидност и препокриването им с функционалните маркери.

9. Видът на острата коронарна изява (STEMI спрямо NSTEMI и нестабилна стенокардия) не влияе на отдалечената преживяемост при пациентите над 80 години.

10. Проведената перкутанна коронарна интервенция се свързва с по-добра преживяемост и в двете клинични форми (без ПКИ HR 4.27 при STEMI и 3.30 при NSTEMI/нестабилна стенокардия). Наблюдаваната разлика надценява ефекта на процедурата поради подбора по индикация; при STEMI първичната ПКИ е утвърден животоспасяващ стандарт, а при NSTEMI/нестабилна стенокардия връзката се запазва достоверна и след коригиране (HR 2.38), в съответствие с проучването After Eighty.

11. Веднъж предприета, реваскуларизацията при пациентите над 80 години е със сходен обем и пълнота като при по-младите; напредналата възраст променя предимно избора на съдов достъп (феморален при 17.7% срещу 7.8%).

12. Много възрастните имат технически по-предизвикателна коронарна анатомия — по-често коронарна тортуозност (26.6% срещу 6.1%) и калциноза (44% срещу 16.5%) — но не по-разпространена коронарна болест, а финалната честота на успешна реперфузия (TIMI 3) е съпоставима (84% срещу 90%).

13. Процедурните характеристики не определят самостоятелно отдалечената преживяемост. Прогностична стойност носят ангиографските маркери на застрашения миокард — засягането на проксималния LAD (независим предиктор), тоталната/субтотална оклузия и стволовата стеноза.

14. Взаимовръзките между процедурните характеристики са клинично закономерни: калцинозата е водещият фактор на процедурната сложност, а феморалният достъп се свързва с достоверно по-често вътреболнично кървене спрямо радиалния.

15. Не се установява изразен възрастов риск-лечебен парадокс — преживелите до изписване много възрастни получават вторична профилактика съгласно препоръките, с рязко интензифициране след ОКС (статин от ≈22% на 92%, аспирин от 30% на 90%), еднакво изразено в двете възрастови групи; пациентите с NSTEMI обаче са системно по-слабо лекувани от тези със STEMI.

16. В групата над 80 години жените преобладават (55.1% срещу 43.5%) и се лекуват равнопоставено с мъжете (идентичен дял ПКИ, 81%). При това мъжете имат по-висока вътреболнична смъртност (24.1% срещу 12.4%) поради по-тежко остро протичане, но

тази ранна разлика изчезва в отдалечения период (петгодишна преживяемост 24% срещу 22%; полът без самостоятелна прогностична стойност — HR 1.01; p=0.94).

17. Разработеният многофакторен рисков модел за пациентите над 80 години постига добра, вътрешно валидирана дискриминация (C-индекс 0.70 за отдалечената и AUC 0.82 за вътреболничната прогноза) и разделя пациентите в клинично значими рискови групи с петгодишна преживяемост от 53% до 5%.

18. Изведеният точков скор SOFIA-ACS за оценка при приемане добавя съществена предиктивна стойност спрямо GRACE за отдалечената прогноза (C-индекс от 0.56 на 0.69) и умерена — за вътреболничната (AUC от 0.72 на 0.76), което обосновава съвместното използване на двата инструмента.

VIII. ПРИНОСИ

Оригинални научно-приложни приноси

1. За първи път в български единичен високоспециализиран център е охарактеризирана и дългосрочно проследена (до 5 години) кохорта пациенти над 80 години с остър коронарен синдром, със съпоставка спрямо група на възраст 65–79 години по отношение на вътреболничната и отдалечената прогноза.

2. Установено и количествено е доказано, че утвърденият скор GRACE губи прогностична стойност за отдалечения изход при пациентите над 80 години, докато остава валиден за вътреболничния — с което е очертан конкретен дефицит на инструмента в тази популация.

3. Формулирана и обоснована е тезата, че при много възрастните пациенти отдалечената прогноза се определя от интегралния хроничен и функционален товар, а не от отделни диагнози или преходни остри събития, като е направено и разграничение между острите маркери според това дали отразяват трайно увреждане.

4. Разработен е оригинален многофакторен рисков модел и е изведен приложим точков скор за оценка при приемане, специфичен за пациентите над 80 години и насочен към отдалечената прогноза, който добавя предиктивна стойност спрямо GRACE.

5. За първи път в тази популация е охарактеризиран интегралният процедурно-ангиографски профил на много възрастните и е показано, че процедурните детайли (достъп, контраст, стентов товар) не определят отдалечената прогноза, докато ангиографските маркери на застрашения миокард (проксимален LAD, тотална оклузия, стволова стеноза) я определят.

Приноси с потвърдителен характер

6. Потвърдена е тежката ранна и отдалечена прогноза на октогенарианите с остър коронарен синдром и водещата прогностична роля на левокамерната функция, системното възпаление (CRP) и хранителния статус (албумин).

7. Потвърдени са в тази популация рискът-лечебен парадокс при пациентите с NSTEMI и обратната епидемиология на холестерола („холестеролов парадокс“) при много възрастните.

8. Показано е — наблюдателно и чрез съпоставка с наличните рандомизирани данни — че наблюдаваната обсервационна разлика в преживяемостта в полза на реваскуларизацията е частично надценена поради подбора по индикация, но че при подходящо подбрани много възрастни пациенти реваскуларизацията запазва реална клинична полза (особено при STEMI и в съответствие с проучването After Eighty при NSTEMI).

9. Потвърдено е, че много възрастните имат по-предизвикателна за интервениране коронарна анатомия (по-често тортуозност и калциноза), но при съпоставима честота на успешна реперфузия, както и клинично закономерните взаимовръзки между характеристиките — калцинозата като водещ фактор на процедурната сложност и феморалният достъп като фактор за повече кървене.

10. Охарактеризирани са половите особености при пациентите над 80 години: преобладаване на жените („феминизация“), равнопоставено предлагане на реваскуларизация на двата пола, по-висока вътреболнична смъртност при мъжете поради по-тежко остро протичане и — определящо — липса на самостоятелна прогностична стойност на пола за отдалечения изход.

Практически приноси

11. Предложен е приложим до леглото на болния точков скор SOFIA-ACS за рискова стратификация още при приемането, който подпомага реалистичната оценка на отдалечената прогноза, споделеното вземане на решения с пациента и близките и индивидуализирания подход, изместващ фокуса от възрастта към интегралното състояние на пациента. Скорът е реализиран и като интерактивен онлайн калкулатор, предвиден за свободен публичен достъп.

12. Очертана е конкретна цел за подобрение на качеството на грижа — по-последователно прилагане на медикаментозната вторична профилактика при много възрастните пациенти с NSTEMI, при които е установено недолекуване спрямо тези със STEMI.

IX. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

Статии, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни

Александров А, Матеев Х, Владимиров Г, Байрактарова И, Петрова И, Костова-Димитрова Е. Перкутанни коронарни интервенции при пациенти над 80-годишна възраст с остър коронарен синдром. Българска Кардиология. 2023;29(1):86–93. https://doi.org/10.3897/bgcardio.29.e102027

Статии, публикувани в научни издания, нереферирани и индексирани в световноизвестни бази данни

Александров А, Трендафилова Е. Перкутанни интервенции при пациенти с остър коронарен синдром с елевация на ST-сегмента (STEMI). Наука Кардиология. 2025;6(154):217–226.

Александров А, Трендафилова Е. Демографско остаряване, синдром на крехкото здраве и сърдечно-съдови заболявания. Наука Кардиология. 2025;3(151):87–96.

Абстракти, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни

Grigorov V, Gotcheva N, Trendafilova E, Alexandrov A, Mateev H, Dimitrova E, Yordanova H, Georgieva S, Andreeva T, Bankova A, Tassovska P, Kostova E, Petrova I, Georgiev B. Comparison of early in-hospital outcomes in female patients with acute STEMI aged 65 and over versus younger women — a retrospective analysis of a single center. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2016;5:26–27.

Grigorov V, Trendafilova E, Alexandrov A, Mateev H, Dimitrova E, Yordanova H, Georgieva S, Andreeva T, Bankova A, Tassovska P, Kostova E, Petrova I, Georgiev B, Gotcheva N. Anemia on admission as a risk factor for complicated in-hospital course in patients with acute myocardial infarction with persistent ST elevation — a retrospective analysis of a single center. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2016;5:109–110.

Grigorov V, Alexandrov A, Trendafilova E, Mateev H, Dimitrova E, Yordanova H, Georgieva S, Andreeva T, Bankova A, Tassovska P, Kostova E, Petrova I, Georgiev B, Gotcheva N. Increased use of percutaneous coronary intervention in elderly aged 75 years or older with acute myocardial infarction improved short-term outcomes — a retrospective analysis of a single center. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2016;5:353–354.

Участия в научни форуми (доклади)

Григоров В, Александров А, Трендафилова Е, Матеев Х, Димитрова Е, Йорданова Х, Георгиева С, Андреева Т, Банкова А, Тасовска П, Костова Е, Петрова И, Георгиев Б, Гочева Н. Увеличената употреба на перкутанна коронарна интервенция подобрява краткосрочните резултати при над 75-годишни пациенти с ОМИ с персистираща ST-елевация. Българска кардиология, том XXII, 2016, Приложение 6.

Григоров В, Гочева Н, Трендафилова Е, Александров А, Матеев Х, Димитрова Е, Йорданова Х, Георгиева С, Андреева Т, Банкова А, Тасовска П, Костова Е, Петрова И, Георгиев Б. Съвременно лечение на остър инфаркт на миокарда с персистираща ST-елевация при възрастни жени. Българска кардиология, том XXII, 2016, Приложение 6.

X. БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам своята искрена благодарност на научния си ръководител проф. д-р Елина Трендафилова, дм, за възможността да работя по този проект, за вдъхновяващите насоки, взискателността и подкрепата през целия път до завършването на този труд.

Дълбока благодарност дължа на проф. д-р Добрин Василев — моя учител и ментор в инвазивната кардиология, чиито познания, майсторство и всеотдайност оформиха професионалния ми път и без чието наставничество тази работа нямаше да бъде възможна.

Благодаря на екипа на Клиниката по кардиология и на Отделението по инвазивна кардиология при Национална кардиологична болница – София за всеотдайната работа, която вършат за нашите пациенти всеки ден, и без която това проучване нямаше да бъде възможно.

Благодаря на колегите и приятелите, които неизменно ме подкрепяха и насърчаваха, и на семейството ми — за търпението, вярата и обичта през всички етапи на този дълъг път.