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

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

ПРОФ. Д-Р ЕЛИНА ТРЕНДАФИЛОВА, ДМ

СОФИЯ, 2026 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения 3
I. Въведение 5
II. Обзор на литературата 11
III. Цел и задачи 53
IV. Материал и методи 55
V. Резултати 62
VI. Обсъждане 152
VII. Изводи 228
VIII. Приноси 233
Библиография 236

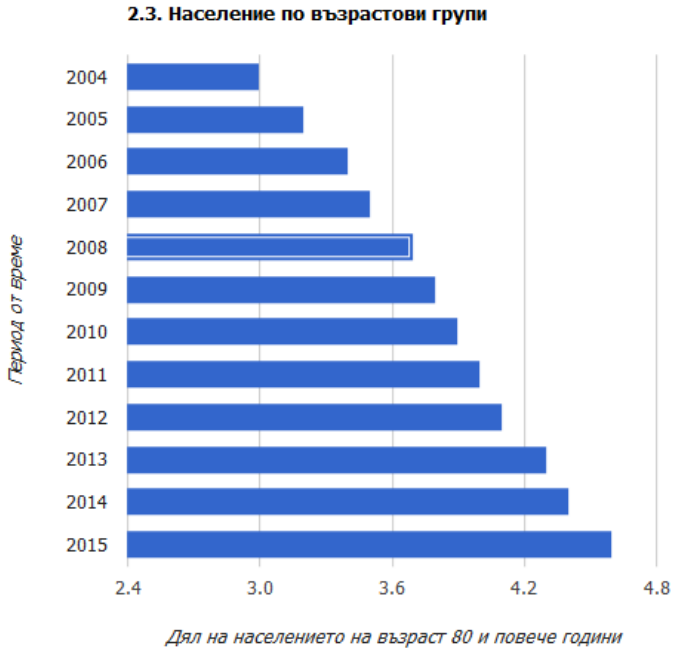
ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

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 важните и актуални проблеми на развитието на населението в съвременния свят. В демографията то се дефинира като процес на промяна във възрастовата структура на населението, увеличаване на относителния дял на старите хора и намаление дела на децата и младите. Друг показател, че е налице демографското остаряване, е нарастването на средната възраст на населението. Процесът на остаряване на населението е забелязан в икономически развитите страни още в края на XIX в. Той се разглежда като закономерен резултат от протичането на демографския преход и е свързан със закономерни изменения в процеса на възпроизводство на населението. През периода на демографски преход се сменя типът на демографско възпроизводство: преминава се от традиционен тип възпроизводство, характеризиращ се с високи равнища на раждаемост и смъртност, към съвременен с присъщите му ниски равнища на раждаемост и смъртност.



Възрастовата структура дава представа за съотношението между отделните възрастови групи от населението. Промените в нея се изразяват в намаляване на дела на лицата под 20г. възраст и нарастването на дела на лицата над 60г. възраст. Състоянието й е повлияно от промените в раждаемостта, смъртността, продължителността на живота, миграциите, политическите условия в страната, жизненият стандарт на населението и редица други фактори. Продължава процесът на демографско остаряване, изразяващ се в намаляване на абсолютния брой и относителния дял на населението на възраст под 15 години и увеличаване на дела на населението на 65 и повече години, което е пряка последица от етапа на демографския преход, в който се намира България. За страните от Европейския съюз, изживели или доизживяващи този преход, са характерни ниски равнища на раждаемост и смъртност и висока или повишаваща се средна продължителност на живота. Застаряването на населението е един от най- острите демографски проблеми в страните-членки на ЕС. България не прави изключение от останалите страни в Западна и Централна Европа, както по отношение на раждаемостта и смъртността, така и по отношение на процеса остаряване на населението. За влошаването на възрастовата структура у нас съществено допринесоха мащабните емиграционни процеси предимно сред младите възрастови групи, което пряко доведе до увеличаване на относителния дял на възрастните сред населението. Емигрирането на цели млади семейства (заедно с децата) обуслови ускоряването на процеса на остаряване. В същото време, поради нарастването на общата смъртност и забавянето на растежа на средната продължителност на живота, скоростта на остаряване на населението все още не оказва драматичен натиск върху икономиката и социалните системи, но с всяка изминала година рискът ще се увеличава.

Средната продължителност на живота на хората се увеличава, а с него и процентът на хората, които влизат във възраст от 65 и повече години, като групата се разраства бързо и ще продължи да го прави в следващите 20 години. В рамките на тази възрастова група, сърдечно-съдовите заболявания ще останат водеща причина за смърт, както и разходите, свързани с лечението на тези пациенти ще продължат да нарастват. Стареенето е неизбежна част от живота и за съжаление представлява най-големият рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. Въпреки многобройните изследвания в областта на сърдечно-съдовата медицина както при млади, така и при възрастни хора, все още има много въпроси без отговор за това как генетичните пътища, които регулират стареенето, влияят на стареенето на сърдечно съдовата система.

Актуалните данни за България онагледяват тези тенденции в особено изразена степен. Според Националния статистически институт населението на страната намалява от близо 9 милиона души в края на 80-те години на XX век до около 6.44 милиона в края на 2024 г., при трайно отрицателен естествен прираст. Делът на лицата на 65 и повече години достига 23.8% — една от най-високите стойности в Европейския съюз — докато делът на населението под 15 години е едва 14.1%, а средната възраст надхвърля 43 години (151). В рамките на застаряващото население групата на най-възрастните (над 80 години), която е във фокуса на настоящата разработка, е сред най-бързо нарастващите. Тези демографски реалности придават на проблема за лечението на острия коронарен синдром в напреднала възраст нарастваща клинична, икономическа и обществена значимост именно за България.

Нашето население е застаряващо. В Съединените щати днес има 35 милиона души на възраст 65 години или по-възрастни. Този брой ще се удвои до 2030 година (Фигура 1). До 2030 г. около 20% от населението ще бъде на възраст над 65 години. В тази възрастова група, сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ)

ще доведат до 40% от всички смъртни случаи и ще бъдат водеща причина. Освен това, разходите за лечение на сърдечно-съдови заболявания, ще се утрои в тази период.(1, 2)

Най-честата причина за смърт при възрастни е исхемичната болест на сърцето (ИБС). Коронарнта атеросклероза е много честа патология при възрастни пациенти, като аутопсионните проучвания цитират честота от 70% при пациенти над 70 години. Честота за двата пола е еднаква. В едно проучване клинично изявена ИБС е била налична в 502 от 1160 мъже /43%/ на средна възраст 80 години и при 1019 от 2464 жени /41%/ на средна възраст 81 години. При 46 месечно проследяване инцидентите от коронарно събитие /миокарден инфаркт или внезапна сърдечна смърт/ е било 46% при мъжете и и 44% при жените. (3)

ИБС се диагностицира при възрастните хора, ако те имат или коронарна ангиографски доказателства за значима коронарна болест, документиран остър коронарен синдром - нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт (MI), типична клиника на стабилна ангина пекторис с миокардна исхемия диагностицирана чрез стрес тестове, или внезапна сърдечна смърт. Честотата на внезапна сърдечна смърт като първа клинична проява на ИБС се увеличава с възрастта.

Въпреки че, епидемиологични изследвания са открили, че дислипидемията, захарен диабет, заседнал начин на живот и генетични фактори са рискови фактори за коронарна болест, конгестивна сърдечна недостатъчност и мозъчно съдова болест, типичните за нашето общество сърдечно-съдови заболявания,

то напредването на възрастта недвусмислено предоставя голям риск. Честотата и разпространението на тези заболявания се увеличават рязко с напредването на възрастта. Увеличава се не само клинично изявено сърдечно-съдово заболяване, но и субклинични или окултни заболявания, като тихата исхемия например. Значителен процент от възрастните, иначе здрави доброволци имат доказателства за индуцирана исхемия по време на комбинирани талий/ЕКГ стрес-тестове и тяхната прогноза е по-лоша в сравнение с тези без субклинична коронарна болест .

Сърдечно-съдовите заболявания, и по-специално исхемична болест на сърцето (ИБС), е една от основните причини за заболеваемост и смъртност в много напреднала възраст (>80 години) в света. Тези пациенти представляват бързо нарастваща кохорта, нуждаеща се от перкутанни коронарни интервенции (PCI), и сега, представлява повече от един на всеки пет пациенти, лекувани с PCI в всекидневната практика. Освен това, те често имат по-голям исхемичен товар, отколкото по-младите пациенти, което предполага, че ще имат и по-голяма полза от коронарна реваскуларизация. Въпреки това, много пациенти в много напреднала възраст често са по-слабо представени в клинични проучвания за реваскуларизация и исторически е налице степен на нежелание от страна на лекарите за извършване на PCI, с опасения от разочароващите резултати, нисък успех и висок процент на усложнения. Няколко предпоставки са допринесли за това, включително тенденцията по-възрастните пациенти с ИБС да се представят със закъснение, с атипични симптоми или не-диагностични ЕКГ, както и резерви по отношение на полза-риск от PCI, дължащи се на очаквана кратка продължителност на живот, наличие на съпътстващи заболявания и увеличен риск от кървене след приложение на антитромбоцитни и антикоагуланти медикаменти. Въпреки това, напредъкът

в технологиите и техниките за PCI през последното десетилетие са довели до по-добри резултати и по-малък риск от усложнения и съществуващата медицина на доказателствата показва, че много възрастните хора действително имат повече полза от PCI в сравнение с по-младите популации. Важно е, че това се отнася за всички модалности на PCI: елективна, спешна и неотложна.

В настоящия обзор за възрастни пациенти се приемат пациенти ≥75 г., а за октогенерици пациенти ≥80 г.

II. ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Нетрадиционни рискови фактори при октогенерици

Коморбидност и мултиморбидност

Рискът от заболявания нараства с възрастта. Поради застаряването на населението и подобряването на медицинските грижи и здравеопазването, които удължават живота на хората с нелечими заболявания, броят и съотношението на пациентите с хронични заболявания растат **(4)**. Ако две или повече хронични заболявания са налице по едно и също време, то здравословният статус на пациента може да се означи като мултиморбиден. Средно, при 65-70 годишните има пет диагнози, седем при 70-80 годишните и над осем диагнози при 80-84 годишните **(5).** Точни данни за честотата на мултиморбидитета са налични само от няколко проучвания в Европа. В едно проучване, проведено в няколко Холандски GP центъра, се описва честота от 15% при пациентите над 60 годишна възраст. Според резултатите от анализ на база данни от 42 GP центъра в Германия, честота от 78% е налице пациентите на 80 и повече години. Проучването “Seven Countries Study” описаната честота е 10-15% при мъже на възраст 65-84 години, с различно натрупване според региона. В Германия, 40% от пациентите над 65 години са имали до четири заболявания по едно и също време и около 16% - над четири заболявания **(6)**. Тъй като някои състояния повишават риска от развитието на други, мултиморбидните пациенти са склонни да получават нови диагнози **(7, 8)**.

Честотата на мултиморбидността варира според възрастта, държавата и изследваната пациентска популация. Тази вариабилност се дължи на различните дефиниции на мултиморбидитета, използвани от изследователите. Въпреки това, дори стойностите да се различават, те показват значението на

мултиморбидността за здравеопазването и неговата цена **(9)**. Приблизително 80% от разходите на здравното осигуряване се отнасят за 20% от осигурените лица с едно или повече хронични заболявания **(10)**. Според данните от скорошното проучване PRISCUS, средногодишните директни разходи за пациенти в напреднала възраст без мултиморбидност в Германия възлизат на 1250 €. При пациенти с две хронични заболявания този разход възлиза на 1962 €, а при такива с повече от десет – 6862 €. Следователно, ефектът на мултиморбидността върху здравно-осигурителните системи е значителен, тъй като с увеличаване броя на заболяванията, разходите се увеличават предимно линеарно (понякога дори експоненциално**)(11)**. Мултиморбидността изключително се асоциира с повишено утилизиране на здравни грижи и средства, когато са налице и функционални ограничения. Така, в бъдеще здравните системи ще срещнат значителни трудности относно типът грижи, разпределянето им и тяхното финансиране **(12)**. При анализ на асоциацията между мултиморбидността и разходите за здраве, Hodeck et al. установяват, че познаването ефекта на (множествените) хронични заболявания и възможните им комбинации, е от изключително значение за подобряването на грижите за мултиморбидните пациенти, ефективното разпределение на ресурсите, като по този начин води до значително намаляване на разходите **(11)**.

Мултиморбидността може също да доведе до полифармазия, т.е. приложението на четири или повече едновременно предписани медикамента, което от своя страна е сериозен фармакологичен проблем **(13)**. Големият брой прескрибции увеличават риска от нежелани лекарствени реакции и по този начин повлияват последващата утилизация на здравните грижи в практитки и клиники **(14)**. Мултиморбидността е и предизвикателство за развитието на гайдлайните и препоръките за лечение, като голяма част от тях остават неясни.

Клиничните гайдлайни все още често ограничават своите препоръки до самостоятелни заболявания, а клиничните проучвания нерядко изключват пациенти с множество такива. Kaplan и Feinstein коментират: „В клиничната практика прогностичното значение на възрастта и коморбидността е добре известно и винаги се имат предвид при взимането на решения. В статистическите проучвания обаче, ефектите на коморбидността обикновено се игнорират **(15)**."

В литературата са описани множество методи за оценка на мултиморбидността при пациентите. Често срещан е методът, при който се определя общия брой болести и детекцията на хроничните състояния у основното заболяване. Коморбидитетният индекс Charlson например, обхваща едновременно броя и тежестта на всяко заболяване. Въпреки това, към момента не съществува стандартизирана процедура за оценка на мултиморбидността **(16)**.

Мултиморбидност

Терминът „мултиморбидност" за първи път се появява в немска публикация през 1976г., като през следващите 14 години терминът се употребява почти изцяло само в такива. „Мултиморбидност" се среща само в 72 публикации от 1976 до 1990г., като 66 от тях са на немски език.

Чак след 1990г. тази концепция привлича международно внимание. Van den Akker дефинира мултиморбидността като наличие на множество, рекурентни, хронични или остри заболявания или симптоми при един пациент в едно и също време, независимо от основното заболяване **(17)**.

При мултиморбидността съществува комплексна структура от няколко отделни заболявания и следва винаги да се разглежда като независим феномен или специфично състояние на болест **(16)**. За разлика от коморбидитета, при мултиморбидността няма първично основно заболяване.

Терминът мултиморбидност е структуриран, свързан с пациента и не-йерархично ориентиран, докато коморбидността е свързан със заболяване и с йерархична подредба **(10)**. Въпреки това, термините често се използват взаимнозаменяемо и непостоянно в литературата **(18)**. Като пример, кардиологът може да е заинтересован от ефектите на коморбидитета в лечението на острите коронарни синдроми, докато мултиморбидитетът обхваща комплексно пациентите, без да се фокусира върху отделно заболяване.

Световната Здравна Организация (СЗО) разграничава/дефинира мултиморбидните пациенти от тези, засегнати от две или повече медицински или психиатрични състояния **(9)**. Намерението на СЗО е било да се взимат предвид всички състояния на индивида, които повлияват общия здравен статус. Въпреки това, терминът „състояние" не е ясно дефиниран в практиката (както например в този смисъл дали лекуваната болест е „състояние") и това може да резултира в множество интерпретации **(19)**.

Charlson Comorbidity Index

The Charlson Comorbidity Index е разработен от Mary Charlson и колеги през 1987г., базиран на данни, събрани при пациенти с рак на гърдата. Индексът е използван в няколко проучвания за оценка на налични ко-морбидности и е

лесен за употреба инструмент за ефективна оценка на mortality risk. Charlson Comorbidity Index е използван за предсказване на релативния риск от смърт от коморбидни фактори в рамките на 10 години **(20)**. В допълнение към морталитета, индексът показва значима връзка с инвалидизацията, рехоспитализацията и продължителността на болничния престой.

Той е, както предполага и името - по-скоро метод за оценка на коморбидност, отколкото мултиморбидност. Въпреки това, на практика той често се използва за оценка на последната. Charlson Comorbidity Index съдържа списък от 19 болести, които може да се оценят с една до шест точки, в зависимост от тежестта им (виж Таблица 1).

Таблица 1. Индекс на коморбидност на Charlson (Charlson Comorbidity Index).

Таблица 1 Charlson Comorbidity Index – *Списък с ко-морбидности и точки според тежестта им*:	
Тежест	
1	• Миокарден инфаркт • Застойна сърдечна недостатъчност • Периферна съдова болест • Цереброваскуларна болест • Деменция • ХОББ • Болести на съединителната тъкан • Язви • Компенсирано чернодробно заболяване • Захарен диабет тип 2
2	• Хемиплегия • Бъбречна недостатъчност II-III степен • Диабет с крайна органна увреда • Всякакъв тумор • Левкемия • Лимфом
3	• Умерена/Тежка хепатопатия
6	• Метастатичен тумор • AIDS

Всяко съпътстващо заболяване се асоциира, според риска от смъртен изход, със скор от едно, две, три, или шест. Скорът се сумира и морталитетът може да бъде предсказан от сбора на отделните болести. В проучванията Charlson Comorbidity Index се използва в класификация от нула, едно или две плюс.

Индексът има предимството да е много ясно структуриран и лесен за определяне, тъй като критериите са ясно отграничими и различни едни от други. Предимство е и това, че не е необходим преглед на пациента, а само медицинската документация, като събирането и обработката на данните отнемат не повече от пет минути.

Синдром на крехкото здраве

Крехкостта е гериатричен синдром на намалена устойчивост към стресови фактори, дължаща се на понижен физиологичен резерв в множество органни системи; въведен стресор (заболяване, операция, остро коронарно събитие) при крехкия пациент води до увреждане и непълно възстановяване и в крайна сметка до повишен морбидитет и морталитет (21). Значението на крехкостта в кардиологията нараства по две причини — пациентската популация остарява, а все повече данни свързват сърдечно-съдовите заболявания и крехкостта както на механистично, така и на епидемиологично ниво (22, 23).

И двете състояния споделят общ патофизиологичен фон — хронично нискостепенно възпаление (повишени hs-CRP и интерлевкин-6), протромботична нагласа, инсулинова резистентност и загуба на мускулна маса — което обяснява честото им съвместно съществуване (24–28). Епидемиологичните проучвания (Zutphen Elderly Men’s Study, Cardiovascular Health Study, Women’s Health Initiative и др.) потвърждават силна двупосочна връзка: сърдечно-съдовата болест предразполага към крехкост, а крехкостта е независим предиктор за смъртност (29–31). При хоспитализирани пациенти с тежка коронарна болест крехкостта се среща при 27–50% и се асоциира с многократно повишена смъртност (32).

От практическа гледна точка крехкостта може да бъде измерена чрез редица инструменти (скалата Cardiovascular Health Study, Clinical Frailty Scale и др.), но множество проучвания показват, че самостоятелно скоростта на походката е сред най-силните и същевременно най-лесно приложими предиктори за крехкост и неблагоприятен изход (32, 33). Ключово е разбирането, че именно биологичната, а не календарната възраст определя съотношението полза/риск от инвазивното поведение при много възрастния пациент.

Косвени белези на крехкостта

В условията на остър коронарен синдром пълната инструментална оценка на крехкостта често е неосъществима, което извежда на преден план косвените, лабораторни белези на състоянието. Сред тях серумният албумин заема централно място — той е едновременно маркер на хранителния статус и на системното възпаление (отрицателен острофазов протеин), а хипоалбуминемията отразява характерната за крехкостта малнутриционно-възпалителна ос (34). Ниският серумен албумин е утвърден независим предиктор на инвалидизацията и смъртността при възрастните (35), а комбинираните хранително-възпалителни индекси (например прогностичният хранителен индекс, съчетаващ албумин и лимфоцити) допълнително стратифицират риска. Така достъпни рутинни показатели като албумина, а също хемоглобинът и бъбречната функция, служат като практични сурогатни маркери на крехкостта и интегралния функционален резерв — концепция, която стои в основата на настоящата разработка.

Коронарни лезии при октогенерици

В британски анализ се наблюдава значително увеличаване на сложността на лезиите, които се третират в последните години. (36) В тяхното изследване, октогенериците представляват най-бързо развиващата се група от пациенти подложени на PCI, като 46% от тях са калцирани лезии. Сравнявайки характеристиките на лезиите при пациенти на възраст <80 години и на тези >80 години, подложени на перкутанна коронарна интервенция, октогенериците имат по-висока честота на калцирани лезии,

тортуозни лезии, остиални лезии, многоклонова коронарна болест и стволова стеноза. Интересното е, че при анализа през последните години се увеличава значително честотата на процедури върху ствола на лявата коронарна артерия. Може да се обобщи от техния доклад, че: (1) има значително увеличаване на броя на октогенерици подложени на PCI; (2) октогенериците са с по-сложни лезии в сравнение с по-младите групи от населението; и (3) са подложени на по-сложни перкутанни процедури, отколкото преди.

Перкутанни интервенции при стабилна ангина

Исторически октогенериците с планова PCI неизменно показват по-нисък процедурен успех и висок процент на усложнения, включително вътреболнична смъртност, инсулт, съдови усложнения, повторен миокарден инфаркт, и бъбречна недостатъчност в сравнение с по-младите кохорти. (37–39)

През изминалото десетилетие развитието на по-нова генерация коронарни стентове, увеличаването на използването на трансрадиален достъп и съпътстващата лекарствена терапия, водят до подобряване на резултатите и намаляване на усложнения. Няколко проучвания за възрастни пациенти показват, че абсолютната полза от тях са още по-високи в напреднала възраст, поради високото изходно ниво на риск. Едно проучване от САЩ показа, че октогенериците с планова PCI имат добри резултати с висок процедурен успех и минимална усложнения, което предполага, че PCI е безопасна и ефективна алтернатива за лечение на стабилна ангина, дори и сред много възрастни пациенти. (39–43)

Използването на PCI за лечение на стабилна стенокардия в напреднала възраст се е увеличила през последните две десетилетия, съответстваща поне отчасти до подобрения в технологии и медицинска терапия. Въз основа на голяма база данни на Medicare (44), вида тенденции и резултати при пациенти в старческа възраст след PCI бяха сравнение между ерата на балонна ангиопластика (1991-1995, средна възраст на пациентите 72), с голи метални стентове (BMS) (1998-2003, средна възрастт на пациентите 74) и медикамент-излъчващите стентове (DES) епоха (2004-2006 г., средна възраст на пациента 74). Въпреки нарастващия брой пациенти със значителна коморбидност и сложност, броят на след-PCI нежелани събития (CVD MACE) значително намаляха, включително намалена смърт и миокарден инфаркт в 3-годишно проследяване. Намалената честота на MACCE се дължи най-вече на съществени намаления в необходимостта от повторна реваскуларизация и коронарна байпас хирургия (CABG), подчертавайки увеличената ефикасност на променящите се технологии за PCI, както и подобряване на медикаментозната терапия. Въпреки това, остава впечатление, че сред общите положителни тенденции, рискът все още се увеличава със стареенето, и жените на възраст над 75 години са с най-висок риск от неблагоприятни PCI резултати във всички подгрупи.

Немския ALLK регистър (45), в който 21,5% от всички последователни пациенти (над 35 000), подложени на планова PCI са на 75 години или по-възрастни, осигурява окуражаващи данни и перспектива. В тази кохорта, не е имало разлика в интрапроцедурните усложнения при тези на възраст над 75, в сравнение с по-младите индивиди (1,2% срещу 1,1% съответно); общата честота на MACE значително се увеличава в по-напреднала с/у по-младата група (0,9% срещу 0,6% съответно, без разлики между половете), но все още

в рамките на клинично приемливи граници. Тези резултати подкрепят твърдението на авторите, че възрастни пациенти със стабилна коронарна болест не трябва да се лишават от алтернативата за PCI, въз основа само на възрастта.

Въздействието на PCI върху качеството на живот при възрастни пациенти със стабилна стенокардия се превърна в обект на особен интерес. В сравнение с дълголетието, поддържането на независимост, с комфорт и запазени функции, често се разглежда като по-ценен клиничен резултат. Систематичен обзор (46) включващ 700 октогенерици (средна възраст 82,9 години) наскоро заключи, че успешната PCI подобрява качеството на живот в тази група. За отбелязване е, че след-процедурното подобрение на физическата активност и ангина са относително в по-голяма степен сред октогенерици, отколкото при по-млади, без разлика в пола, и тенденцията се запазва при 3 годишно проследяване. Въпреки това критиците твърдят, че отклонения в подбора на пациентите биха могли да допринесат за тези забележителни резултати за ползата от реваскуларизация, като се изтъква фактът, от необходимостта да се усъвършенстват и да се стандартизират критерии за подбор на възрастни пациенти, които биха имали най-голяма полза от PCI.

Систематичен обзор на клинични проучвания за идентифициране на качеството на живот (HRQOL) след PCI в напреднала възраст, което е важен белег на процедурен успех, показва, че възрастните хора имат значителни подобрения в сърдечно-съдовата благополучие след PCI. Също така пациенти в напреднала възраст със симптоматична стабилна ангина имат не само подобрено качеството на живот след PCI, но също и подобно, ако не по-голямо

подобрение в тежестта на ангината, отколкото по-младите пациенти въпреки по-високия рисков профил (47).

Подобни ползи на инвазивното третиране на стабилна ИБС бяха демонстрирани и в рандомизираното проучване TIME (Trial of Invasive versus Medical therapy in Older Patients study (48) В това малко, но изключително цитирано проучване както медикаментозната терапия, така и PCI, постигат значително подобрение в качеството на живот при пациенти на възраст над 75 години, но ефектът на PCI е по-голям и се запазва при 1-годишен период на проследяване, без разлика в пола. MACE са по-високи в групата на медикаментозна терапия, с по-голямата честота на хоспитализациите за остър коронарен синдром. Напредването на възрастта изглежда е независим предиктор за подобрено качество на живот след PCI, което може дори да показва, че по-възрастните пациенти имат относително по-високата оценка за симптоматично подобрение, в сравнение с по-младите пациенти.

Перкутанни интервенции при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (non-STEMI)

Напредналата възраст се счита за независим рисков фактор за заболеваемост и смъртност при остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента. (NSTEACS)(49). Пациентите в напреднала възраст имат по-комплексна коронарна патология, повече съпътстващи заболявания и са по-склонни от младите пациенти да страдат от усложнения след реваскуларизация за NSTEACS (50). Сравнително малко данни има за резултати от PCI за NSTEACS при пациенти в напреднала възраст.

Клиничната картина на NSTE-ACS е по-често атипична в напреднала възраст, отколкото при младите пациенти. Сред нетипични презентации, диспнеята е

водещ симптом, а синкоп, неразположение и объркване са по-малко често срещани (51). На ЕКГ, ST девиацията е по-рядко срещана при възрастните, отколкото при по-млади пациенти. Високочувствителния сърдечен тропонин има отлична диагностична стойност в ранното откриване на МИ в напреднала възраст. Въпреки това, специфичността на теста е по-ниска, отколкото при по-млади пациенти, и повишени нива на тропонин са по-често свързани със състояния, различни от остър коронарен синдром. (51) Възрастта е основен предиктор за болнична и 6-месечна смъртност при пациенти с NSTE-ACS. (51–54)
В контекста на реваскуларизация, както PCI, така и CABG, са свързани почесто с усложнения при възрастните хора, включително MI, сърдечна недостатъчност, инсулт, бъбречна недостатъчност и кървене.

Пациентите в напреднала възраст е по-малко вероятно да получат основани на доказателства терапии и са подложени на инвазивна стратегия по-рядко, в сравнение с по-младите пациенти. В GRACE регистъра, коронарография се извършва при 67% от пациентите на 70-годишна възраст, в сравнение с 33% при пациенти, над 80 години (55). В австралийския национален регистър за остър коронарен синдром, диагностична ангиография се извършва в 70% от пациентите на 75-годишна възраст с/у 49% от пациентите на 75 години. В проучването CRUSADE, коронарна реваскуларизация се провежда в 40,1% от пациентите на възраст 75-89 години срещу 12,6% при ≥ 90 години. В проучването Euroheart ACS survey (n=10 253), честотата на PCI по време на индексната хоспитализация намалява прогресивно от 71% при мъжете на 65 години, до 61% при тези на възраст 75-84 години. (56)

Въпреки по-ниската честота на реваскуларизация при възрастни, нейната полза изглежда се задържа с напредването на възрастта, както беше

предложено от подгупов анализ проучването Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 (TACTICS-TIMI 18) (57). Съответствие с това наблюдение, анализите на German Acute Coronary Syndromes registry показват, че сред пациентите ≥ 75-годишна възраст, инвазивната стратегия доказано намалява вътреболничната смъртност [6,0% спрямо 12.5%; коригиран OR 0.55 (95% CI 0.35, 0.86),P<0,001] и нефатален MI [9,6% vs. 17,3%; коригирано OR 0.51 (95% CI 0,35, 0,75),P<0,001], както и смъртност на 1 година [OR 0.56 (95% CI 0,38, 0,81)] (58).

Наличните данни за ползата от ранна инвазивна стратегия при лечението на NSTE-ACS са основно от подгрупови анализи на регистри или подгрупови анализи. В проучването Italian Elderly ACS са рандомизирани 313 пациенти ≥ 75-годишна възраст, хоспитализирани за остър коронарен синдром и са подложени на ранна инвазивна стратегия с коронарна ангиография и, ако е необходимо, в рамките на 72 часа реваскуларизация или на първоначална консервативна стратегия (ангиография само за рекурентна исхемия) Основната комбинирана крайна точка от смърт, MI, мозъчен инсулт, повторна хоспитализация за сърдечно-съдова причина или тежко кървене след 1 година, не се различава значително между инвазивната и консервативната стратегия [27.9% срещу 34.6%; HR 0.87 (95% CI 0.49, 1.56)], въпреки че тези резултати не могат да изключват клинично значима разлика по един или друг начин.

По-възрастните пациенти с NSTE-ACS имат по-голяма полза от по-младите пациенти при ранна инвазивна стратегия в сравнение със ischemia-guided стратегия. В мета-анализ на 5-годишно проследяване на FRISC-II и RITA-3, ранната инвазивна стратегия спрямо ischemia-guided стратегия е свързано със

значително намаляване на смърт/МИ и МИ при пациенти над 75-годишна възраст, но не и при пациенти <65 годишна възраст (59).

Въпреки, че най-значима редукция на риска смърт/ МИ с ранна инвазивна стратегия се наблюдава при тези над 75-годишна възраст, тази стратегия се свързва с 3-кратно повишен риск от кървене (60). Все пак, въпреки положителните доказателства за ранна инвазивна стратегия при по-възрастни пациенти, възрастта е най-силният на предиктор, тази група да не е подложена на такава (61).

PCI се е увеличили при по-възрастни пациенти, включително и много напреднала възраст (≥ 90 години), с успеваемост, подобна на по-млади пациенти и редукция на големи усложнения, включително масивно кървене. Няколко големи регистри отчитат по-голяма релативна редукция смъртността при по-възрастните пациенти, лекувани с реваскуларизация срещу консервативна терапия, в сравнение с тези ≤65 годишна възраст, въпреки повечето съпътстващи заболявания (45, 62–64).

Една от причините за неоптимално приложение на базирана на медицината на доказателствата лекарствена терапия при възрастните е, че тези пациенти имат много често противопоказания за много медикаменти. В анализ на възрастни пациенти, представящи се с NSTE-ACS, 10-15% са били с противопоказания за аспирин, бета-блокери и статини, докато делът достига 20% за ACE инхибитори. Въпреки това, данните от регистъра показват, че дори и в много напреднала възраст, придържане към препоръчваната терапия в рамките на 24 часа от хоспитализацията на NSTE-ACS намалява вътреболничната смъртност (11,1% срещу 18,9% за възраст>90 година и 6,0% vs. 14,7% за възраст 75-89 години за придържане vs. не придържане; P,

0.001)(65). Свързаните с възрастта фармакокинетика и фармакодинамика могат да променят дозирането, ефикасността и безопасността на много от NSTE-ACS терапии (66, 67). Креатининовият клирънс CrCl или скоростта на гломерулна филтрация (GFR) трябва да бъде първоначално преценявана за всички по-възрастни пациенти с NSTE-ACS и фармакологичната терапия трябва да бъде съобразена с бъбречната функция и коригирана за тегло, за да се ограничи лекарствена токсичност (особено риска от кървене), като се има предвид ненадеждността на серумния креатинин да оцени бъбречната функция при възрастни. Кървенето при по-възрастни пациенти с NSTE-ACS е многофакторно, в резултат на по-тесни терапевтични прозорци (68–70).

Оперативната смъртност при CABG при пациенти ≥80 годишна възраст с NSTE-ACS има диапазон от 5% до 8% (11% за спешни случаи) и се увеличава до приблизително 13% при ≥90 годишна възраст. Усложнения възникват по-често при по-възрастни пациенти с CABG (71, 72). Продължителност на престоя е средно 6 дни по-дълго при по-възрастни пациенти, отколкото при пациенти <50 годишна възраст. В мета-анализ, off-pump CABG се явява потенциално по-безопасна и по-ефективна техника за оперативна реваскуларизация, в сравнение с on-pump CABG при по-възрастни пациенти с NSTE-ACS (73).

По-възрастните пациенти с NSTE-ACS със захарен диабет имат по-добра преживяемост с CABG в сравнение с PCI. Различни скали и инструменти за оценка, могат да помогнат за идентифициране на по-възрастните пациенти с NSTE-ACS, чиито риск и коморбиден профил са предиктивни за висока смъртност в рамките на 6 до 12 месеца и евентуално да напътстват палиативен подход.

Перкутанни интервенции при пациенти с остър коронарен синдром с елевация на ST сегмента (STEMI)

Много ретроспективни проучвания, сравняващи първична PCI с медикаментозна терапия при октогенерици със STEMI показват, че успешната първична ангиопластика при пациенти със STEMI на възраст над 75 години е довело до намаляване на ранната и дългосрочната смъртност в сравнение с пациентите, лекувани консервативно (74–76).

Анализ на регистъра Western Denmark Heart Registry на първична PCI при октогенерици и по-млади пациенти със STEMI показва, че общо 1,322 пациенти в напреднала възраст са били лекувани с първична ангиопластика, което съответства на 11,6% от общото популация със STEMI лекувани с първична PCI (77). В друго проучване, проведено в Турция, Oduncu et al. (78) съобщава, че 8,1% от пациентите с първична PCI се състои от пациенти на възраст над 80 години. Въпреки това, последните проучвания показват, че първичната PCI не подобрява значително краткосрочната и 1-годишната прогноза при тази високо рискова популация. Claessen et al. прави обзор на 379 октогенерици (8.4% от общия брой на пациентите със STEMI), лекувани с първична PCI между 1997 г. и 2007 г. В общата група пациенти (n=379), 30-дневна смъртност е била 21% (n=81) и едногодишната смъртност е била 28% (n=107). Не се наблюдава и подобрение на преживяемостта сред октогенериците със STEMI при 11-годишен период на проследяване (79).
Yamanaka et al. впоследствие анализират 1,494 октогенерици с остър миокарден инфаркт, които са били подложени на PCI с медикамент-излъчващи стентове (DES). Те откриват, че честотата на едногодишната смърт по всякаква причина е била значително по-висока при октогенерици в сравнение с по-млади (22,3% спрямо 6,5%; P<0.001) (80). Следователно, остават значителни

разногласия по отношение на лечението на октогенерици със STEMI, предвид наблюдавания риск от усложнения с увеличаване на възрастта и оскъдността на проучвания, доказващи ползата от PCI в осемдесетгодишната кохорта. Допълнителни рандомизирани клинични проучвания, целящи да се определи оптималната стратегия при STEMI за октогенерици, са оправдани.

Три рандомизирани проучвания конкретно разглеждат въпроса за първична PCI срещу фибринолиза в напреднала възраст. В проучването на Zwolle (81), 46 пациенти, подложени на първична PCI показват по-ниска смъртност на 2-та година, в сравнение с тези, лекувани със стрептокиназа (15% срещу 32%,; P = 0.04). В проучването Senior PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) (82, 83), в което са включени 481 пациенти на възраст над 70 години, не успява да се документира разлика между първична PCI и фибринолиза по отношение на първичната крайна точка (30-дневна смъртност или инсулт) или смъртност. Triana (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos [Treatment of acute myocardial infarction in the elderly]) е рандомизирано многоцентрово, отворено, клинично изпитване, което включва пациенти на възраст >75 години, които се презентират със STEMI в рамките на първите 6 часа след началото на симптоматиката (84). Първичната крайна точка е достигната при 25(18.9%) от пациентите в групата с първична PCI и при 34 (25.4%) в групата с фибринолиза ([OR] 0,69; 95% [CI] 0.38-1.23; P = 0.21). Подобна е и редукцията в смъртността (13.6% срещу 17.2%; P = 0.43), повторен инфаркт (5,3% срещу 8,2%; P = 0.35), и инвалидизиращ инсулт (0.8% с/у 3,0%; P = 0.18). Повторните исхемични събития са по редки при пациенти, лекувани с първична ангиопластика (0.8% срещу 9.7%; P<0.001). Сборен анализ на посочените по-горе три рандомизирани контролирани проучвания, проведени при много стари пациенти показва предимство на първичната PCI над

фибринолизата при намаляване на смърт, повторен инфаркт и инсулт на 30 дни (OR 0.64; 95% CI 0.45-0.91) 0.16.

В проучване, включващо 130 последователни пациенти в старческа възраст на Goldenberg et al. (85) се установява, че първичната ангиопластика със стентиране при възрастни пациенти с остър миокарден инфаркт е била свързана с по-добри клинични резултати и по-малък риск от кървене в сравнение с тромболиза. Проспективното проучване на Mehta et al. в старческа възраст (възраст >70 години) със STEMI показва, че първична PCI се свързва с намаляване на повторен инфаркт и смъртност в сравнение с тромболитичната терапия (86). В кохортно проучване, което включва 37,983 пациенти (на възраст 65 или повече години) с остър миокарден инфаркт (87), след корекция за демографски, клинични, болнични и лекар-свързани фактори, само първична ангиопластика е свързана с по-добра преживяемост за 30 дни, въпреки че и двете - тромболитична терапия и първична ангиопластика – са свързани с полза по отношение на преживяемост на първата година, в сравнение с консервативна терапия.

Предвид всички тези данни, може да се заключи, че първична PCI може да предложи предимство пред фибринолитичната терапия при възрастни пациенти. Въпреки това, трябва да се обърне внимание на две точки по отношение на реперфузионната терапия при октогенерици със STEMI. Първо, когато квалифициран PCI оператор/екип е на разположение и може да се извърши инвазивна процедура без забавяне (т.е., времето вратата - балон време да бъде<90 минути или до един час след започване на фибринолиза), за предпочитане тези пациенти да бъдат насочени към катетеризационна лаборатория, а не прилагането на фибринолиза.(88) Второ, когато диагнозата е под съмнение, първична PCI е очевидно за предпочитане; Тя не само

осигуряват важна диагностична информация, но също така намалява риска от сериозно кървене, свързано с фибринолизата.

Смъртност и заболеваемост при възрастни пациенти със STEMI

Високата честота на смъртност при тази популация пациенти може да бъде обяснена, първо с ефектите на напредване на възрастта, включително намален съдов комплайънс, левокамерна хипертрофия и ремоделиране, диастолна дисфункция, и намален отговор към адренергични стимули, което води до повишаване на риска от сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок при октогенерици със STEMI (89).

Второ, техните симптоми може да са нетипични. Електрокардиографски промени са по-често спорни в напреднала възраст, поради, например, предшестващ бедрен блок или остатъчна ST-елевация от предходен миокарден инфаркт, което може да направи ЕКГ интерпретацията предизвикателна.(90) Сърдечните тропонини може да са повишени поради екстракардиални причини, различни от STEMI, и много от тях са по-често при напреднала възраст. (91) Всички тези фактори могат да доведат до нарастване на времето между появата на симптомите и първичната PCI терапия, като по този начин се отразяват неблагоприятно върху изхода от процедурата. На трето място, интрапроцедурно октогенериците са по-склонни да имат неоптимален ангиографски резултат (пост-процедурно TIMI [Thrombolysis In Myocardial Infarction] < 3) след първична PCI. Claessen et al (79) съобщават за значително по-нисък пост-процедурен TIMI flow <3 при октогенерици с първична PCI, в сравнение с по-младите пациенти (78% срещу 92%, P<0.001). Четвърто, не е изненадващо, че октогенирициите са по-склонни да имат съпътстващи остри и хронични заболявания.(92) Високата честота на значима периферна съдова

болест увеличава риска от съдови усложнения по време PCI, а повишената честота на хронично бъбречно заболяване увеличава риска от остра бъбречна недостатъчност след първичната PCI.(93, 94) Метаболитни нарушения могат да не бъдат разпознати интрапроцедурно, въпреки че такива съпътстващи нарушения могат да окажат значително влияние върху протичането и ефекта на първичната PCI. (95, 96) Накрая, кардиогенният шок е най-силният предиктор за едногодишна смъртност, с OR 9.37.5 По-висок процент от октогенериците се презентират с кардиогенен шок (12%) в сравнение с тези на възраст под 80 години (8%)..

Предиктори на смъртност

Октогенериците имат значително по-висок изходен риск поради техните демографски и клинични характеристики, като например захарен диабет, артериална хипертония, бъбречна недостатъчност, анемия, кардиогенен шок, когнитивна дисфункция, периферна артериална болест, по дълго врата-до-балон време, по-високи изходни нива мозъчен натриуретичен пептид и С-реактивен протеин. Освен това, пациентите в напреднала възраст имат не само предпроцедурни характеристики, които обуславят висок риск за големи сърдечно-съдови събития, но също така имат лоши интервенционални характеристики, включително извити периферни артерии, по-тежко дифузна и калцифицирана коронарна болест, по-лош интервенционален успех и по-ниска степен на пост-процедурен TIMI 3 кръвоток и резолюция на ST-сегмента . (97)

Въпреки това, сред толкова много рискови фактори, кои са най-важните независими предиктори за смъртност? Проучванията оценяват предиктори на клиничния изход след първична PCI при STEMI. Холандско проучване, проведено при последователни октогенерици с първична PCI и съответстваща

контролна група показва, че най-силният предиктор за 30-дневена смъртност, както и едногодишна смъртност е кардиогенен шок при постъпването (при 18 октогенерици в сравнение с 11 по-млади пациенти). Нещо повече, възрастта и финален TIMI кръвоток <3 са независими предиктори за смъртността на 30-я ден и първата година.(98) Sakai et al (99) установяват, че изявен кардиогенен шок при постъпване, предходен миокарден инфаркт, неуспешна реперфузия, възраст >85 години, и женски пол са независими предиктори за 30-дневна смъртност в японско проучване на първична PCI за STEMI в напреднала възраст >75 години.

Tok et al (100) установяват, че независими предиктори за големи неблагоприятни сърдечно-съдови инциденти след първична PCI при октогенерици са Killip клас в при постъпване (OR 4.98, 95% CI 1.25-19.8; P = 0.02) и TIMI кръвоток след първична PCI (OR 3.42, 95% CI 1.19-10.76; P = 0.04). В доклад от Американския колеж по кардиология, променливите, свързани с повишена смъртност са увеличаване на възрастта, остър инфаркт на миокарда и времето на процедурата спрямо началото на инфаркта, бъбречна недостатъчност, белодробно заболяване, периферна съдова болест, и фракция на изтласкване <60%. (101) В обобщение, хемодинамични нарушения, включително сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и TIMI кръвотока след първична PCI са най-важните независими предиктори за смъртност при октогенерицитретирани с първична PCI.

Стратегии за подобряване на прогнозата

С непрекъснато усъвършенстване на предпроцедурната оценка и подготовка, новостите в техниката на първична PCI, предотвратяването на тежки усложнения след PCI, както и подобряване на постпроцедурните грижи,

първична PCI може да се извърши при октогенерици с приемливи резултати. Pagé et al (102) описват времевите тенденции в реваскуларизация и резултатите след остър миокарден инфаркт сред най-възрастните хора. Тяхното проучване установява, че в периода март 1996 г. и март 2007 г., използването на PCI се е увеличило от 2,2% до 24,9%, и използването на базирани на доказателства медикаменти са се увеличили с течение на времето (P<0.001). Едногодишната смъртност се подобрява с времето (46.5% за 1996-1999 г. в сравнение с 40,9% за периода 2003-2006 г.; P=0.001), докато честотата на докладваните съпътстващи заболявания е по-висок през периода 2003-2006 г., отколкото през периода 1996-1999. Въпреки, че някои предшестващи рискови фактори не могат да бъдат променени или поправени своевременно, няколко стратегии все още може да се използват за подобряване на резултатите.

Предпроцедурна оценка

Лекарите трябва да са наясно, че първична PCI е ефективна стратегия за реваскуларизация и лечение на октогенерици със STEMI, но внимателна предпроцедурна оценка, ранно откриване на анемия, инфекция, периферна съдова болест, и бъбречна дисфункция, мерки за намаляване на обема на контрастна материя, използвана по време на интервенцията, и по-специално превенция на кървене от пункционното място, трябва да се приеме, че е толкова важно, колкото откриването на коронарна артерия, особено като се вземе предвид въздействието на тези фактори върху дългосрочната смъртност.

Превенция на значимо кървене

Пациенти над 80-годишна възраст със STEMI, третирани с първична PCI са изложени на висок риск от кървене. Oduncu et al. (78) съобщават, че половината от техните много възрастни пациенти със STEMI са имали изходна

анемия, 9,5% са имали голямо кървене и 19% са се нуждаели от кръвопреливане по време на вътреболничния период. Проучването CathPCI Registry study (103) оценява тенденциите в използването на стратегии за редукция на кървене (директни тромбинови инхибитори, съдови устройства за затваряне на достъпа и радиален достъп) и коригиран риск от кървене. От 10,469 пациенти на възраст повече от 80 години, подложени на първична PCI, 1002 (9,6%), имат кървене. При мултивариабилен анализ, използването на стратегии за избягване на кървенето е било свързано с по-нисък риск от кървене. Въпреки това, в течение на периода на проучване, общия коригиран риск от кървене не намалява значително (9,9% до 9,4%, p=0,14 за тенденция). Авторите заключват, че пациенти ≥80 години, подложени на първична PCI са изложени на висок риск от кървене, и въпреки значителното увеличаване на употребата на стратегии за редукция на кървене, общата честота на хеморагични усложнения остава висока.

Проучванията показват, че радиалния достъп за първична перкутанна интервенция, основно чрез предотвратяване на кървене от мястото на достъп, е било свързано със значително редукция на смъртността в сравнение с феморалния достъп.(104) В RIVAL (Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes) авторите са отчели значително по-нисък процент на съдовите усложнения в тяхното рандомизирано, паралелно-групово, многоцентрово проучване, при пациенти подложени на първична PCI, което води до намаляване на общата смъртност в групата с радиален достъп. (105) Радиалният достъп може също така да се увеличи степента на успех на първична PCI в напреднала възраст, като се преодолеят процедурни проблеми, свързани с периферна артериална болест (което е много често при пациенти над 80-годишна възраст), и трудностите при

преминаване през извити феморални, илиачни артерии, коремна и торакална аорта. Антитромбозната терапия трябва да бъде съобразена при пациенти над 80-годишна възраст, за предотвратяване на големи хеморагични усложнения. Предварително зададен възрастов подгрупов анализ на проучването ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) показва, че въпреки че не е имало съществени разлики в ефикасността, полза от бивалирудин по отношение на абсолютно намаляване на събитията на кървене е най-силно изразено при пациенти >75 години.(106) В обобщение, в настоящите установени стратегии за предотвратяване на сериозно кървене при октогенерици включват адаптиране на дози гликопротеин IIb/IIIa инхибитори, използване на еноксапарин за пациенти с бъбречна недостатъчност, използването на бивалирудин за първична PCI, ниски дози аспирин (81 мг) за хронична антитромбоцитна терапия, и избягване на тройната антикоагулантна терапия (аспирин, клопидогрел, варфарин), когато е възможно. Потенциални стратегии са корекция на дозата на аспирин и клопидогрел на базата на анализи тромбоцитната инхибиция и избор на радиалната артерия за рутинен артериален достъп.

Превенция на контраст-индуцираната остра бъбречна увреда

Контраст–индуцираната остра бъбречна увреда е известно, че е свързана както със спешни процедури, така и с напредналата възраст. Обемът на контрастна материя, използвана по време на спешна коронарна интервенция има тенденция да бъде относително по-висок, отколкото при планови интервенции. Съответно, адекватна хидратация преди и след прилагане на контрастно вещество, заедно с избягване на нефротоксични лекарства, остава препоръчваната профилактика на контраст-индуцираната нефропатия.(107) Клинични доказателства не поддържат използването на N-ацетилцистеин за

профилактика срещу контраст-индуцирано остро бъбречно увреждане. (108, 109)

Подходи при кардиогенен шок

Кардиогенният шок е усложнение при приблизително 5-8% от пациентите със STEMI (110) и остава водеща причина за смърт. Въпреки успешната реваскуларизация на оклудираната артерия при пациентите в проучването (SHOCK: SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shocK)(88), не е намерена полза от реваскуларизация при пациенти над 75-годишна възраст. Въпреки това, няколко по-скорошни големи обсервационни изследвания са показали ползите от ранната реваскуларизация в напреднала възраст при пациенти с кардиогенен шок. (111) В големия SHOCK регистър (1993-1997г.), който включва 45 277 пациенти в напреднала възраст, вътреболничната смъртност за пациенти на възраст >75 години с ранна реваскуларизация е 48% (в рамките на 18 часа от началото на симптоматиката), в сравнение с 81% от късно или не-реваскуларизираните (P = 0,0002). Подобни резултати показва проучване при пациенти с кардиогенен шок в клиниката Mayo между 1991 г. и 2000 г., на възраст >75 години (n = 61), подложени на спешна PCI, в което честотата на вътреболничната смъртност е 47% , а на 30-дневната - 44%. (112)

Високият процент на ранна реперфузия, имплантирането на стент и приложението на гликопротеин IIb / IIIa инхибитор могат да бъдат причините за сравними резултати между октогенерици и по-млади пациенти. Тези данни показват, че полза е възможна с избирателно използване на ранна

реваскуларизация при октогенерици в кардиогенен шок, и трябва да се докаже от по-нататъшни проспективни проучвания.

Превенция на slow reflow и no reflow

Slow reflow и no reflow са честите усложнения при пациенти със STEMI, лекувани с първична ангиопластика. Октогенериците са по-склонни да имат неоптимален ангиографски резултат (финален с TIMI кръвоток <3) след първична PCI. През последните години различни фармакологични и нефармакологични подходи се използват като допълнителна терапия към PCI за подобряване на миокардната реперфузия и за подобряване на резултатите при пациенти със STEMI. Въпреки, че много видове лекарства, включително и аденозин, натриев нитропрусид, никорандил, и други агенти, които бяха тествани като допълнителна терапия към PCI при пациенти със STEMI (113), наличните доказателства не са достатъчно силни, за да се препоръча, всяка от тези мерки да се използват рутинно като допълнение към първична ангиопластика при пациенти със STEMI.

Освен горепосочените фармакологични средства, механични устройства са разработени за предотвратяване на дистална емболизация. Въпреки че един мета-анализ (114) подкрепя използването на тромбаспирационни катетри по време на първична PCI за подобряване микросъдовата реперфузия и да намали смъртността и нежелани сърдечно-съдови събития, няма сериозни доказателства, че дисталната протекция и тромбаспирацията могат ефективно да предотвратяват дистална емболизация (115, 116), в най-добрия случай, няма доказателства при пациенти в напреднала възраст.

Въз основа на наличните данни, решението за извършване на първична PCI при пациенти в старческа възраст не трябва да се основава само на хронологичната им възраст, а по-скоро за строго индивидуално на базата на оценка на всеки пациент. В обобщение, първична PCI към момента е най-предпочитаната реперфузионна стратегия в напреднала възраст. Необходими са бъдещи проспективни проучвания на пациенти в напреднала възраст, особено октогенерици, със STEMI, за да се оцени ефективността и безопасността на първичната ангиопластика при тази популация пациенти.

Трансрадиален и трансфеморален при интеревенционални процедури при възрастни пациенти

Трансрадиалният достъп придобива широка популярност, предвид доказателствата, че този подход намалява съдовите усложнения в сравнение с феморалния достъп. Такова предимство е особено привлекателно при PCI за ACS, където използването на мощни антитромбозни и антитромбоцитни средства могат да утежнят свързаните с възрастта рискове от кървене. Въпреки това, съществуват опасения, че трудностите при осигуряването на съдов достъп в напреднала възраст, поради напреднала атеросклероза, калцификация и извитост на аортата, аксиларните и подключични артерии, може да забави реперфузията, независимо от пола.

Въпреки това, центровете с опит в радиалния достъп не поддържат тези опасения. Анализът на 283 последователни пациенти на възраст >75 години сравнява реперфузионното време на транрадиалния (n=177), спрямо транфеморалния подход (n= 106) при пациенти с ACS. Няма значими разлики във времената врата-до-балон и още повече, трансрадиалният подход е бил свързан с по-кратко време на артериална пункция и време до раздуване на

балон.(117) Проспективен едноцентров анализ (118) с включени 293 пациенти на възраст> 75 години със STEMI установява, че използването на трансрадиален достъп е свързани с по-ниска вътреболнична смъртност, вътреболнични MACE и 1-годишна смъртност, в сравнение с трансфеморалния достъп при групи със сходни клинични характеристики. Успешно трансрадиален достъп се постига в повече от 94% от тези пациенти.

Въпреки, че няма сравнителни данни в групата на много възрастните пациенти >90 години по отношение използването на трансрадиален срещу трансфеморален достъп, в серия от 107 пациенти (средна възраст 92 години), които са били подложени на PCI основно поради ACS, се постига (119) успешно трансрадиален достъп в 94%, и успех на първична PCI в 90%. Остава да се докаже, дали в тази подгрупа трансрадиалният подход е свързан с по-ниска честота на кървене от пункционното място и по малко съдови усложнения, и дали това има отношение към прогнозата.

Приложение на медикамент излъчващи и голи метални стентове при възрастни пациенти

Развитието и широката употреба на голи метални стентове (BMS) през 1990 г. сигнализира началото на нова ера в PCI, с намаление на честотата на рестеноза на 25-35% в сравнение с обикновената балонна ангиопластика (120). В началото на 2000г., въвеждането на медикамент излъчващите стентове (DES) е свързана с драматична редукция на честотата на рестеноза – под 10%; Въпреки това, такова подобрение идва на цената на задължителна двойна антиагрегантна терапия (DAPT), и опасения за повишен риск от кървене и усложнения от стент-тромбозата, ако антитромбозната терапия е с по-малка

продължителност. Този въпрос е изключително важен във връзка със застаряването на населението, имайки предвид, че напредналата възраст се свързва с повишена съдова увреда и висок риск от кървене, особено сред жените и хората с по-нисък индекс на телесна маса (BMI) (121). Освен това, кървенето при пациенти на възраст над 75 години увеличава риска от смърт, и е независим предиктор в допълнение към класическите сърдечносъдови рискови фактори и клинични променливи. Пропорционалният рисков анализ показва, че на първата година след PCI, пациенти на възраст над 75 години, които са имали случай на кървене, имат 2-кратно увеличение на коригирания риск от смърт и повече от 3 пъти повишен риск от фатален MI.

От анатомична гледна точка, пациенти в напреднала възраст биха имали полза от използването на DES, предвид тяхната ефикасност при третиране на комплексна и многоклонова коронарна болест и болест на малките съдове, но опасенията относно продължителността на DAPT в по-напреднала възраст могат да подтикнат клиницистите да избират BMS. Ретроспективен, нерандомизиран анализ (122) на 293 пациенти над 75-годишна възраст, които са лекувани или с BMS (n=175) или DES (n=118) за болест на малките съдове (≤3 mm) не показва разлики в честотата на перипроцедурен MI или кървене между групите. По същия начин, дългосрочното проследяване (средно 3.5 години), не показват значителни разлики в честотата на смърт, MI, тромбоза на стента или кървене, но значително намалява MACE в групата с DES, главно поради намаляване на честотата на повторна реваскуларизация. Сборен анализ на 5 проучвания, включващ 39 1675 възрастни пациенти над 70-годишна възраст, показва сходни ползи от по-ново поколение zotarolimus-DES. Въпреки, че смъртността на 1 и 2 година, са по-високи в сравнение с по-млади пациенти, честота на миокарден инфаркт или необходимостта от повторна

реваскуларизация, не се различават между групите. Кървенето е по-често при по-стари пациенти, в сравнение с по-младите, и е силен предиктор за ранна и късна смъртност. (121).

Проспективно, рандомизирано, многоцентрово клинично изпитване в Испания и Обединеното Кралство (123) е проектирано специално да сравни резултатите при октогенерици, третирани с BMS или еверолимус-излъчващите стентове. Общо 800 пациенти на средна възраст от 83,5 години и стабилна стенокардия (32%) или UA/NSTEMI (68%) са били рандомизирани, като пациенти със STEMI или кардиогенен шок са изключени от проучването. Използването на everolimus-eluting
стентове е било свързано със значително по-ниска честота на миокарден инфаркт и нужда от повторна реваскуларизация на първата година. Важно е, че не е имало разлики в честотата на смърт по всякаква причина, голямо кървене или мозъчно-съдови инциденти в нито една от групите, въпреки продължителността на DAPT при пациенти, които са получили DES. Проучването обаче има важни ограничения, тъй като се фокусира върху общата смъртност, вместо смъртност по сърдечно-съдова причина. Освен това DAPT се е прилагала за повече от 4 седмици при някои пациенти, получили BMS по преценка на лекуващия лекар.

Антиагрегантна и антитромбозна терапия

Множество са физиологичните аспекти на остаряването, които повишават риска от стабилна CHD и ACS, като сред тях са повишената тромбоцитна реактивност и високите нива на коагулационните фактори. Тази про-тромботична нагласа е истинско предизвикателство, когато се обсъжда адювантна антиагрегантна и антитромбозна терапия преди, по време и след

PCI. Множествената коморбидност и медикаменти, лекарствените взаимодействия и присъщата фражилност на съдовете при пациентите в напреднала възраст също комплицират лечебния процес. Още повече, промените във фармакокинетиката и фармакодинамиката, свързани с възрастта, като редуцираната телесна маса, интестиналната абсорбция и бъбречната недостатъчност, също изискват специално внимание. Тези променливи подчертават значението на индивидуалната оценка на риска от исхемия/кървене при по-възрастните.

Антиагреганти

Приложението на аспирин се препоръчва от гайдлайните (124–126) в лечението на ACS и хронична стабилна CHD при всички пациенти, подлежащи на PCI, включително и такива в напреднала възраст, при липса на контраиндикации. В мета-анализ от Antiplatelet Trialists Collaboration Group (127), който включва данни от почти 200 проучвания, заключението е, че употребата на аспирин за вторична превенция се асоциира с 22% редукция на риска от васкуларна смърт, миокарден инфаркт и инсулт, с най-голяма абсолютна полза при пациентите над 65 години (4.5% срещу 3.3% при по-млади пациенти). Клопидогрелът, втора генерация тиенопиридин, на практика е заменил тиклопидина, поради по-добрия си профил на безопасност, и е най-често използвания аденозин дифосфат (ADP) рецепторен антагонист. Проучването CURE заключава, че комбинацията аспирин с клопидогрел при лечението на UA/NSTEMI, се асоциира със сигнификантна редукция (13.1% релативна, 2% абсолютна) на CVD смърт, инсулт и не-фатален миокарден инфаркт (combined end-point) при пациентите над 65 години, което превъзхожда повишения риск от кървене. Обратно, в проучването TRITONTIMI (128) приложението на prasugrel, трета генерация тиенопиридин,

се асоциира с 10-кратно повишен риск от голям фатален кръвоизлив, в сравнение с клопидогрел при пациенти над 75 години.

По-съвременните P2Y12 рецепторни инхибитори (представени най-вече от тикагрелор), в проучването PLATO (129) демонстрират 16% релативна редукция на исхемичните инциденти, в сравнение с клопидогрел в общата кохорта болни. Тикагрелор обаче не показва по-голяма ефективност от клопидогрел в подгрупата пациенти над 75 години, въпреки че няма статистически значима зависимост при използването на възрастта за оценка ефективността на двете антиагреганти стратегии. Рискът от кървене при тикагрелор не варира според възрастта или пола.

Специално внимание е необходимо при употребата на интравенозни гликопротеин (Gp) IIB/IIIA инхибитори при възрастни пациенти, имайки предвид съображенията относно безопасността, ефективността и общата клинична полза при тази специфична популация. Мета-анализ на 6 големи проучвания (130) с приложение на Gp IIB/IIIA инхибитори ясно показва, че ползата от тези агенти намалява с напредване на възрастта, с крайна CV полза от по-малко от 5% редукция на инцидентите, но почти 70% повишение на риска от голямо кървене. Такъв непропорционален риск от кървене може поне отчасти да се обясни с липсата на адекватно дозиране спрямо телесното тегло и бъбречната функция, в частност при употребата на ептифибатид и тирофибан.

Антикоагуланти

Приложението на антитромбинови агенти се препоръчва при повечето пациенти, подлежащи на PCI (125–127), но доказателствата за тяхната релативна безопасност и ефективност при възрастните са хетерогенни. Едно

достъпно проучване, което сравнява антитромбиновата терапия с плацебо при ACS е FRISC II (131), в което пациентите над 65 години имат абсолютна и релативна редукция в неблагоприятните кардиоваскуларни инциденти при употребата на далтепарин, в сравнение с по-младите болни. Не е открита разлика, спрямо пола. Въпреки това, в проучването не са включени пациенти над 75 години. Едно по-голямо обсервационно проучване (132) демонстрира абсолютна редукция в 30-дневната смъртност при употребата на хепарин при по-възрастни болни, включително и тези над 75 години (13.4% срещу 18.6% без хепарин), като при мултивариантния анализ разликата става незначима. Проучванията, сравняващи нефракционирания срещу ниско-молекулния хепарин също са противоречиви. Проучването A to Z (133) демонстрира малко предимство на еноксапарин при пациентите над 65 години в рамките на NSTEMI, спрямо нефракционирания хепарин. За разлика от него, проучването SYNERGY (134) не открива никаква разлика в редукцията на инциденти с двата вида хепарин, но е налице сигнификантно повишение на големите кръвоизливи с еноксапарин. Затова, при възрастни пациенти на интравенозно лечение с еноксапарин, се препоръчва дозиране спрямо бъбречната функция.

Директните тромбинови инхибитори като аргатробан и бивалирудин са примамливи опции спрямо хепарина или Gp IIB/IIIA инхибиторите при по-възрастните пациенти, подлежащи на PCI, базирано на приемливия им профил на безопасност. В проучването ACUITY(106) пациентите с NSTEMI не показват разлика в исхемичните събития с бивалирудин самостоятелно срещу хепарин и Gp IIB/IIIA инхибитор, но е налице сигнификантна редукция на кръвоизливите с бивалирудин, с най-голяма абсолютна полза при болните над 75 години, подложени на PCI.

Фибринолитици

Въпреки противоречивите данни, PCI все още се счита за по-добрата реперфузионна стратегия в сравнение с фибринолизата при възрастни пациенти със STEMI. Основен проблем е това, че фибринолизата може да се асоциира с повишен риск от хеморагия при възрастни пациенти, особено при тези, които са с поднормено тегло, хипотонични или имат анамнеза за инсулт. Проучването TRIANA (84) сравнява първична PCI срещу фибринолиза при възрастни пациенти над 75 години със STEMI; няма сигнификантни разлики в комбинираните крайна точка от смърт, реинфаркт, инсулт или голямо кървене на 30 ден, независимо от пола. Въпреки това, проучването е спряно преждевременно поради бавното набиране на пациенти. Когато резултатите от по-големите проучвания SENIOR PAMI (83) и Zwolle group са включени в pooled-анализ, първичната PCI значително превъзхожда фибринолизата при възрастните пациенти със STEMI (OR 0.64, 95% CI 0.45-0.91), главно поради намаляване на ре-инфаркта.

Редуцирана доза фибринолитици и PCI са оценявани и като допълваща стратегия при пациенти над 75г. (135) В координирана мрежа от центрове, приложението на 10 единици ретеплазе преди спешна PCI (деноминирана FAST-PCI стратегия), заедно с интравенозен хепарин, аспирин и натоварваща доза клопидогрел при възрастни пациенти със STEMI, се асоциира с драматична редукция на смъртността от всякаква причина на 30 ден, в сравнение с тези, подложени само на PCI (4.2% срещу 18% съответно), при по-ниска честота на кардиогенен шок при приемането (15% срещу 26%). Не се наблюдава значимо повишение на кървене, инсулт или ре-инфаркт при приложението на пре-PCI редуцирана доза фибринолитик, не се наблюдава разлика между двата пола. Изследователите предполагат, че установените ползи може би са свързани с по-ранно възстановяване проходимостта на

виновната артерия с намалено общо исхемично време и размер на инфаркта.

PCI при специални подгрупи пациенти

Хронични тотални оклузии

PCI за хронични тотални оклузии (CTO) все повече се използва при пациенти със стабилна коронарна болест, за които оперативната реваскуларизация някога е била единствена опция. CTO се определя като коронарна обструкция с тромболиза TIMI кръвоток 0, с продължителност от 3 или повече месеца. Обикновено, опит за реваскуларизация на CTO с PCI се предприема при предварително неинвазивно доказана жизнеспособност на миокарда на неинвазивно. Въпреки това, много интервенционални кардиолози не са склонни да извършват тези видове процедури за възрастни хора пациенти, като се имат предвид анатомичните, патофизиологичните и техничически трудности, които биха възпрепятствали успешни резултати, и така повечето от тези пациенти са насочени за оперативна реваскуларизация.

Напредъкът в технологията на PCI за CTO водят до по-добри резултати и технически успех, резултиращо в облекчаване на симптомите, левокамерна функция и други клинчини ползи (136) Значимите технологични постижения, които имат за цел улеснят провеждането на тези реканализации включват нови коронарни водач, интраваскуларни катетри и нови подходи.(137).

Saito et al са провели ретроспективен анализ за оценка на ефикасността и безопасността на PCI за CTO при пациенти над 75-годишна възраст в сравнение с по-млади пациенти.(136) Данните от почти 300 последователни пациенти (217 в по-младата група, 67 пациенти над 75 години) показват, че не е имало значими разлики в процедурня успех при пациенти в напреднала

възраст в сравнение с по-младите (77% срещу 79% съответно), с приемливо нисък процедурен риск от усложнения и смърт. Най-забележителното откритие е, че успешната PCI за CTO в напреднала възраст е била свързана с подобрена преживяемост при 3-годишен период на проследяване (97,6% спрямо 76,9% с провалена процедура, p = 0.005), както и сърдечна смърт, нефатален MI, повторна реваскуларизация. Тези положителни резултати са свързани с подобряване на левокамерната систолна и диастолна функция и намалена честота на камерни аритмии.

Multinational CTO регистър (138) от САЩ, Италия и Южна Корея предоставя данни за 213 пациенти на възраст> 75 години, които са подложени на CTO-PCI. След 5 години не са установени разлики в от гледна точка на процедурен успех, миокарден инфаркт или смъртност при по-старите срещу младите кохорти. Намалена честота на MACE (обща смъртност, MI и необходимостта от CABG) са демонстрирани и в двете групи, за сметка предимно от намалена необходимост от CABG на 5-тата година (показател, особено ценен за по-стари пациенти). Захарният диабет е независим предиктор за на MACE при възрастни пациенти, подложени на CTO интервенции. Дължината на хроничната оклузия корелира с процедурния успех, като най-високата вероятност за успех в по-стари възрастни има, когато измерената дължина на оклузията е 21.1 mm или по-малко. За съжаление повечето от пациентите включени в регистъра са мъже и резултатите за жени са по презумция.

Перкутанни интервенции за инстент рестеноза

Медикамент-излъчващите стентове са ефективна терапевтична стратегия за лечение на инстент рестеноза (ISR) при по-възрастни пациенти. Сравнителен анализ на ефективността на DES над BMS или балонна ангиопластика за

лечение на ISR при пациенти над 65 години (120) показва, че използването на DES води до по-нискък риск комбинирана крайна точка от смърт, MI, повторна реваскуларизация и инсулт при 30 месеца на проследяване. Не се наблюдава и повишен риск от STEMI, хоспитализация за кървене или инсулт в групата с използването на DES. За отбелязване е, че BMS не са по-добри от балонна ангиопластика за лечение на за ISR. Няма обаче публикуван сравнителен анализ между DES и медикамент излъчващ балон за лечение на инстент ресетноза при възрастни пациенти.

Перкутанни интервенции върху ствола на лява коронарна артерия

Съвременните постижения в интервенционалната кардиология позволиха високорискови възрастни пациенти, със силно-калцифицирани лезии на ствола на лявата коронарна артерия (LM) да се третират с PCI, патология, която доскоро се смяташе като абсолютно индикация за оперативна реваскуларизация. В малка серия (138) последователни пациенти със средна възраст 77 години, третирането на силно калцирани стенози на LM с ротационна атеректомия е било успешно в 91,2% от случаите. Тази техника е относително по-рядко използвана, вероятно поради липса на познаване от много интервенционалисти, както и поради липсата на реимбурсация, по-трудоемкото изпълнение и страх от сериозни усложнения като no-reflow, коронарна дисекация, дистална емболизация и хипотония. Въпреки по-високия риск, тази развиваща се техника може да осигури терапевтична алтернатива за по-възрастни хора, които не могат да бъдат подложени на хирургия.

Рискова стратификация и предиктивни модели

В момента един от най-големите предизвикателства за клиницистите е да се предскажат точно дългосрочните резултати при възрастни хора, които се подлагат на PCI, като се има предвид липсата на добре валидирани модели от клинични и анатомични фактори, за да се осигури стандартизирана рискова стратификация. EuroSCORE модела, който включва 18 клинични характеристики, е показан, че служи като предиктор за дългосрочната смъртност при пациенти, подложени на PCI при многоклонова коронарна болест и на незащитен LM. (139, 140) Този клиничен инструмент за оценка на риска изглежда по-добър за прогнозиране на смъртност от чисто анатомичния модел SYNTAX score.

Комбинацията от ангиографски и клиничните характеристики за предсказване на резултати след PCI при възрастни пациенти над възраст на 75, е била оценена в сборен модел на риска, използващ двата елемента от SYNTAX score и EuroSCORE (141). Комбинираният модел значително подобрява предиктивната стойност за средно дългосрочната честота на неблагоприятни събития (обща смъртност, нефатален MI, мозъчен инсулт и таргетна реваскуларизация), и дава възможност да се идентифицира една подгрупа пациенти с висок риск (EuroSCORE над 5, SYNTAX score над 25), които са имали 3.5 пъти по-висок риск от MACE на 3 години от проследяването.

Това предполага, че решението за реваскуларизация единствено въз основа на анатомични стратификация на риска е недостатъчно. По-"холистичен" подход е нужно да се прилага при възрастни пациенти, подложени на ПКИ, като се трябва да се вземат предвид не само сложността на коронарна болест на сърцето, но и съпътстващи заболявания и други аспекти при възрастните пациенти (например слабост, когнитивна функция, достъпа до грижи).

Въпреки това, никой от настоящите инструменти за оценка на риска не цялостна оценка на свързаните с възрастта параметри или полза от дългосрочни резултати, които могат да бъдат от особено значение за по-възрастни хора (например, независимост, функция, качество на живот).

Инвазивна спрямо консервативна стратегия при много възрастните с NSTEMI

Два ключови рандомизирани резултата обогатиха доказателствената база. Проучването After Eighty (144), проведено при пациенти на възраст ≥80 години с NSTEMI или нестабилна стенокардия, установи, че инвазивната стратегия достоверно намалява комбинирания изход (миокарден инфаркт, спешна реваскуларизация, инсулт и смърт) спрямо консервативната, като при дългосрочното проследяване (медиана над 5 години) предимството на инвазивния подход се задържа (145), макар и водено предимно от намаляване на исхемичните събития. По-новото и по-голямо проучване SENIOR-RITA (1518 пациенти, средна възраст 82 години, включващо и значителен дял крехки — около 32% — и когнитивно увредени пациенти) даде по-нюансиран резултат: рутинната инвазивна стратегия не намали комбинирания изход сърдечно-съдова смърт или миокарден инфаркт (25.6% срещу 26.3%; p=0.53) за средно 4.1 години проследяване, но достоверно намали спонтанния миокарден инфаркт (11.7% срещу 15.0%) и нуждата от последваща реваскуларизация (146). Съвкупността от данни оформя съвременната препоръка — инвазивната стратегия носи реална полза при подходящо подбрани много възрастни пациенти, изразена преди всичко в намаляване на исхемичните събития, но решението следва да е индивидуализирано според симптомите, коронарната анатомия и най-вече крехкостта, а не да се прилага автоматично, нито да се отказва само поради възрастта.

Пълнота на реваскуларизацията

Проучването FIRE (147), проведено при пациенти на възраст ≥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 третирането само на виновната лезия, като ползата се задържа и на третата година. Този резултат подкрепя активното преследване на пълна реваскуларизация при подходящите много възрастни пациенти — важно уточнение спрямо разпространеното дотогава схващане за ограничаване до виновната лезия при тази популация.

Антиагрегантна терапия — де-ескалация при възрастните

Проучването POPular AGE (148), проведено при пациенти на възраст ≥70 години с остър коронарен синдром без ST-елевация, показа, че клопидогрел не отстъпва на по-мощните P2Y12-инхибитори (тикагрелор/прасугрел) по отношение на исхемичните събития, но достоверно намалява кръвоизливите. Този резултат обосновава клопидогрел като предпочитан антиагрегант при много възрастните пациенти, при които рискът от кървене често надделява над допълнителната антиисхемична полза на по-мощните средства — съществено уточнение спрямо общата тенденция за предпочитание на мощните P2Y12-инхибитори.

Модификация на калцирани лезии

Напредъкът в техниките за подготовка на тежко калцирани лезии — особено чести при много възрастните — обогати арсенала на интервенционалиста. Освен ротационната атеректомия, интраваскуларната литотрипсия се утвърди като ефективен и относително безопасен метод за модификация на калция и оптимизиране на разгъването на стента (проучвания Disrupt CAD) (149). Тези методи разширяват възможностите за пълноценна перкутанна реваскуларизация при пациенти с тежко калцирана анатомия, които доскоро биха били насочвани към хирургия или третирани субоптимално.

Съвременни препоръки

Актуализираните препоръки на Европейското кардиологично дружество за поведение при острия коронарен синдром (2023 г.) (150) обединяват STEMI и синдромите без ST-елевация в общ документ и изрично подчертават, че възрастта сама по себе си не бива да бъде основание за отказ от инвазивна стратегия. Препоръчва се индивидуализиран подход, включващ формална

оценка на крехкостта и споделено вземане на решение, съобразено с очакваната полза, риска от кървене и целите на лечението при конкретния пациент.

Перспективи

С цел да се ръководи вземането на решения и в крайна сметка се подобрят резултатите от PCI при по-възрастните пациенти с исхемична болест, съществува ясна необходимост от клинични изпитвания, дизайнът на които да бъде насочен за много възрастните хора, или като минимум рандомизираните проучвания трябва да включват достатъчен брой пациенти в старческа възраст с много по-малко ригидни критерии за изключване. Възможни бариери в постигането на тази цел, включват възприятието, че по-възрастните пациенти са с повишен риск от вреда, отколкото полза от инвазивните процедури, и кратка продължителност на живота.

На второ място, интегрирането на функционални и симптоматични резултати за измерване на ефекта от лечението (напр. QOL, независим живот, когнитивна функция и тежест на ангина) в допълнение към твърди крайни точки, като смъртността или ре-инфаркт, трябва да бъдат оценени. Терапии, които не осигуряват значима редукция на смъртността, биха могли да се прилагат в много напреднала възраст, ако те водят до значителна функционална полза за пациента и тяхното използване може да бъде оправдано въз основа на удовлетвореността и полза за обществото като цяло, включително и намаляване на разходите, които са резултат от повторни хоспитализации и дълга институционалната грижа.

Въпреки, инвазивна терапия на хронична стабилна ИБС е свързан с повишени разходи за първоначална на реваскуларизация, е показано, че по-късно разходите се балансират (142). Подобно ефективност е доказана и за възрастните пациенти положени на PCI с ACS. (143)

Накрая, с напредъка в PCI техниките и увеличеното прилагане на хибридни хирургични процедури, трябва да се помни, че пациенти в напреднала възраст са идеалните цели за тези минимално инвазивни стратегии, както се превърна например транскутанно аортно клапно протезиране.

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:

- 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 г. – 31.12.2018 г., както и сравнителна група пациенти на възраст 65–79 години за периода 01.01.2017 г. – 31.12.2017 г.
- 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.
- Да се осъществи сравнителен анализ между пациентите над 80 години и тези на възраст 65–79 години по отношение на вътреболничната и отдалечената прогноза.
- 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.

- Да се анализират показателите за смъртност и честотата на нежеланите събития в двата времеви периода на проследяване – вътреболничен и отдалечен.
- Да се анализират специфичните процедурни показатели на коронарните интервенции в отделните подгрупи.
- Да се изработи рисков модел за вътреболнична и отдалечена прогноза при ПКИ на пациенти над 80 години.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

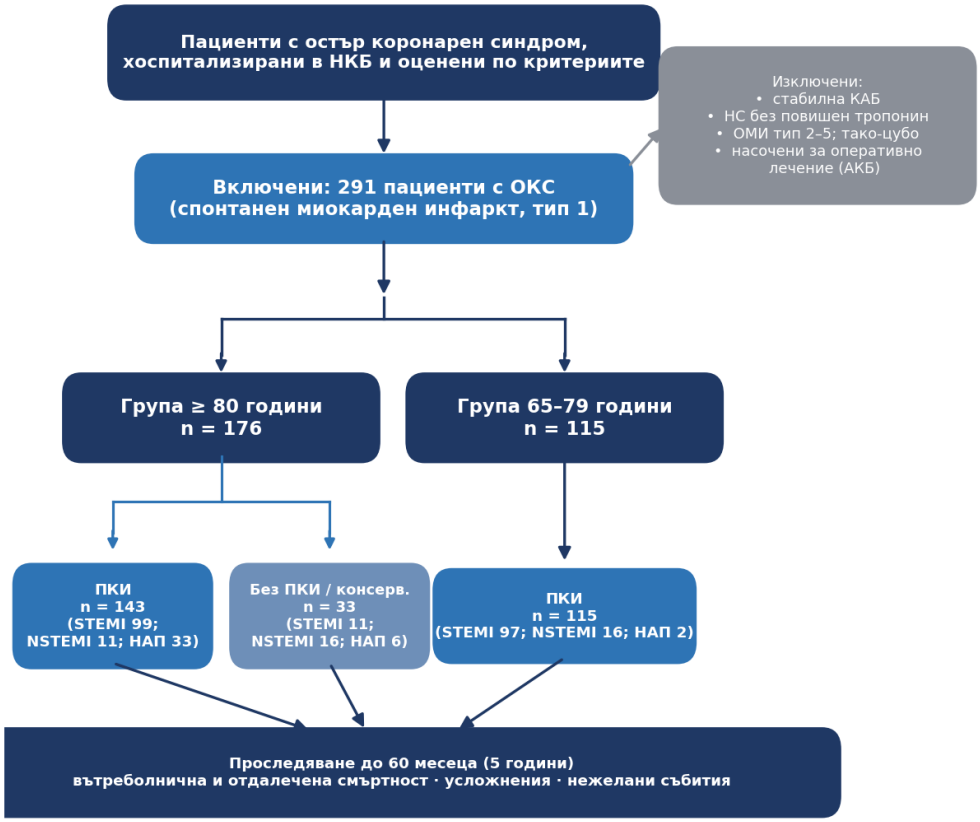
Материал и методи

Настоящата глава представя дизайна на проучването, изследваната популация, критериите за подбор, използваните дефиниции, начина на инвазивна оценка и проследяване, както и приложените статистически методи. Всички анализи са проведени двустранно, при ниво на статистическа значимост $p < 0.05$.

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; документите за съответните хоспитализации (истории на заболяване и прилежащи документи) бяха изискани от централния архив на болницата. Основната изследвана група включва пациентите на възраст над 80 години с остър коронарен синдром 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. Формирането на изследваните групи е представено на Фигура 1.

Пациентите бяха разделени в групи 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 перкутанна коронарна интервенция спрямо консервативно). Проследяването на отдалечения изход обхваща период до 60 месеца (5 години) от индексното събитие.



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 миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI), миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI) или нестабилна стенокардия. Във включващите критерии влизаха всички последователни пациенти от съответните възрастови групи с остър коронарен синдром, при които е проведена селективна коронарна ангиография. В проучването беше включен само миокарден инфаркт тип 1 (спонтанен), свързан с руптура на атеросклеротична плака и образуване на вътресъдов тромб, водещ до нарушен дистален кръвоток и последваща кардиомиоцитна некроза.

Изключващи критерии бяха: стабилна коронарна артериална болест, индицирана за коронарна ангиография или перкутанна коронарна интервенция; 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 — поради малкия им относителен дял и съображения за статистическа достоверност на резултатите.

Демографски и клинични данни

За всеки пациент бяха регистрирани базовите демографски показатели, класическите сърдечно-съдови рискови фактори, предходната сърдечна анамнеза (прекаран миокарден инфаркт, предходна реваскуларизация), придружаващите и минали заболявания, приеманата преди събитието домашна терапия, както и клиничната изява и времето от началото на симптоматиката до реваскуларизацията. При постъпване бяха снети пълен кръвен и биохимичен профил, включително сърдечен тропонин, С-реактивен протеин, хемоглобин и показатели за бъбречна функция (креатинин, изчислена гломерулна филтрация).

Инвазивна оценка и перкутанна коронарна интервенция

Пациентите стандартно получаваха селективна коронарна ангиография и последваща интервенция през радиален или феморален артериален достъп, като преценката за използваните техники и консумативи беше изцяло на оператора. По време на инвазивното изследване, на базата на визуална и инструментална оценка, се установяваха виновната артерия, броят и локализацията на значимите стенози, наличието на тромбоза, коронарна тортуозност, калциноза и хронична тотална оклузия. Тежестта на обструктивната коронарна болест беше оценявана последователно от интервенционален и клиничен кардиолог: за значими се приемаха стеснения над 70% при визуална оценка в сегменти на съд с теоретичен диаметър над 1,5 mm, а за ствола на лявата коронарна артерия — стеноза над 50%.

Регистрирани бяха приложените процедурни техники (балонна предилатация и постдилатация, некомплайънтен балон, тромбаспирация), броят и общата дължина на имплантираните стентове, техният вид (предимно медикамент-отделящи стентове), приложението на инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa рецепторите, както и постигнатият финален коронарен кръвоток по скалата TIMI. Отчиташе се дали в края на процедурата е постигната пълна реваскуларизация — третиране на всички значими по посочените критерии стенози.

Дефиниции на вътреболничните усложнения

В рамките на болничния престой бяха дефинирани и регистрирани следните усложнения: сърдечна недостатъчност — оценена чрез максималния клас по Killip при постъпване и чрез вътреболнична de novo или влошена сърдечна недостатъчност; кардиогенен шок; ритъмни и проводни нарушения, налагащи медикаментозна или инструментална терапия; наличие на механично усложнение на инфаркта; необходимост от интубация и белодробна вентилация; необходимост от хемодиализно лечение; вътреболнично кървене, класифицирано по дефиницията GUSTO, и необходимост от кръвопреливане; контраст-индуцирано остро бъбречно увреждане; исхемичен мозъчен инсулт или транзиторна исхемична атака.

Ехокардиографска оценка

При пациентите беше проведена трансторакална ехокардиография с оценка на левокамерната систолна функция (фракция на изтласкване на лявата камера) по 16-сегментен модел, както и на наличието и степента на митрална регургитация.

Медикаментозна терапия

Регистрирани бяха подробностите за проведената медикаментозна терапия в рамките на първите 24 часа от постъпването, както и терапията при изписване, по основни медикаментозни групи — антиагрегантна (при показания и

антикоагулантна) терапия, статин, бета-блокер, инхибитор на ренин-ангиотензиновата система и диуретик.

Проследяване и дефиниране на изходите

Основните изучавани изходи са вътреболничната смъртност (смърт до изписване) и отдалечената смъртност по всякаква причина, както и времето до настъпване на смъртта. Проследяването на отдалечения изход беше проведено по няколко приети за равностойни начина: чрез лично телефонно интервю по предварително съставен въпросник; чрез личен контакт с пациента при амбулаторен преглед или болничен престой; чрез разглеждане на официалните данни за последващи болнични престои и амбулаторни прегледи в болничната информационна система; и чрез данните от Националния осигурителен институт и от регистъра на Единната система за гражданска регистрация и административно обслужване на населението (ЕСГРАОН) за витален статус. Освен смъртността бяха проследени и настъпилите нежелани сърдечно-съдови събития — нова хоспитализация по повод остър коронарен синдром, нова реваскуларизация, нов миокарден инфаркт и нов исхемичен мозъчен инсулт. Времето до събитие беше измервано в месеци, с цензуриране на живите пациенти в края на проследяването.

Описателна и сравнителна статистика

Описателните характеристики са представени чрез медиана и интерквартилен размах за непрекъснатите променливи и чрез честоти и проценти за категорийните. Сравненията между групите за непрекъснати променливи бяха извършвани с теста на Man–Whitney (Mann–Whitney U) поради ненормалното разпределение на данните. Сравненията на категорийни променливи бяха провеждани чрез хи-квадрат теста, а при малък очакван брой в клетките — чрез точния тест на Fisher. Съответните отношения на шансовете (odds ratio, OR) с 95% доверителни интервали бяха изчислявани за дихотомните сравнения.

Анализ на преживяемостта

Отдалечената преживяемост беше анализирана по метода на Kaplan–Meier, като кумулативната преживяемост е представена по времеви точки (1-, 3- и 5-годишна) и чрез медиана на преживяемост. Сравненията на кривите на преживяемост между групите бяха извършвани с log-rank теста. Времето до събитие е измервано в месеци, с цензуриране на живите пациенти в края на проследяването. Връзката на отделните показатели с риска от смърт беше оценявана чрез регресия на пропорционалните рискове на Cox, с изчисляване на рискови отношения (hazard ratio, HR) и 95% доверителни интервали. За оценка на разликата в ефекта между подгрупи беше използван тест за взаимодействие (interaction term) в модела на Cox.

Многофакторно моделиране

За вътреболничната смъртност беше приложена мултивариантна логистична регресия, а за отдалечената смъртност — мултивариантна регресия на Cox. Предикторите бяха предварително подбрани въз основа на едномерната им значимост и клиничната им относимост, като се избягваше включване на силно колинеарни показатели; колинеарността беше проверявана чрез корелационната матрица и числото на обусловеност на матрицата на предикторите. Броят предиктори беше съобразен с наличния брой събития (правило от порядъка на десет събития на променлива), за да се ограничи пренагаждането. Резултатите са представени като отношения на риска/шансовете с 95% доверителни интервали и графично чрез форест-диаграми.

Оценка на дискриминацията и вътрешна валидация

Дискриминационната способност на моделите беше оценявана чрез C-индекс (C-статистика на Harrell) за моделите на преживяемост и чрез площ под ROC-кривата (AUC) за моделите на бинарен изход. Вътрешната валидност на моделите беше оценена чрез бутстрап процедура с корекция за оптимизъм, която оценява степента на пренагаждане и предоставя коригирана оценка на

дискриминацията. Добавената предиктивна стойност на новия модел спрямо утвърдения скор GRACE беше оценена чрез сравнение на дискриминацията (C-индекс/AUC) на моделите поотделно и в комбинация, както и чрез тест на съотношението на правдоподобието (likelihood ratio test).

Извеждане на точковия рисков скор SOFIA-ACS

Точковият рисков скор беше изведен от регресионните коефициенти на модела на Cox. 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, оценена по метода на Breslow, чрез стандартната формула $S(t \mid X) = S_0(t) ^ \exp(LP)$, където LP е линейният предиктор. Пациентите бяха разпределени в рискови групи по прагове на точковия сбор, а преживяемостта в групите — сравнена чрез Kaplan–Meier и log-rank тест.

Липсващи данни и софтуер

Анализите бяха проведени на пълни случаи (complete-case analysis) — за всеки конкретен анализ бяха включвани пациентите с налични стойности за съответните променливи, като броят на анализираните пациенти и събития е посочен за всеки модел. Показатели с висок дял липсващи стойности не бяха включвани в многофакторните модели. Статистическата обработка на данните беше извършена с програмния пакет IBM SPSS Statistics, версия 19 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Всички представени показатели за точност на разработените модели са в извадката на разработване (apparent) и подлежат на външна валидация.

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.

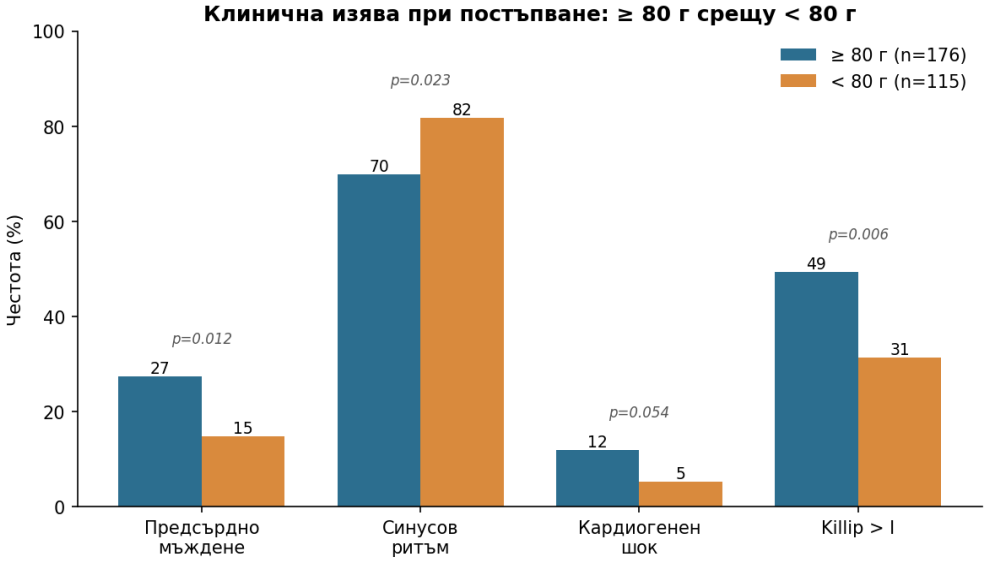
1. Възрастово сравнение: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

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.

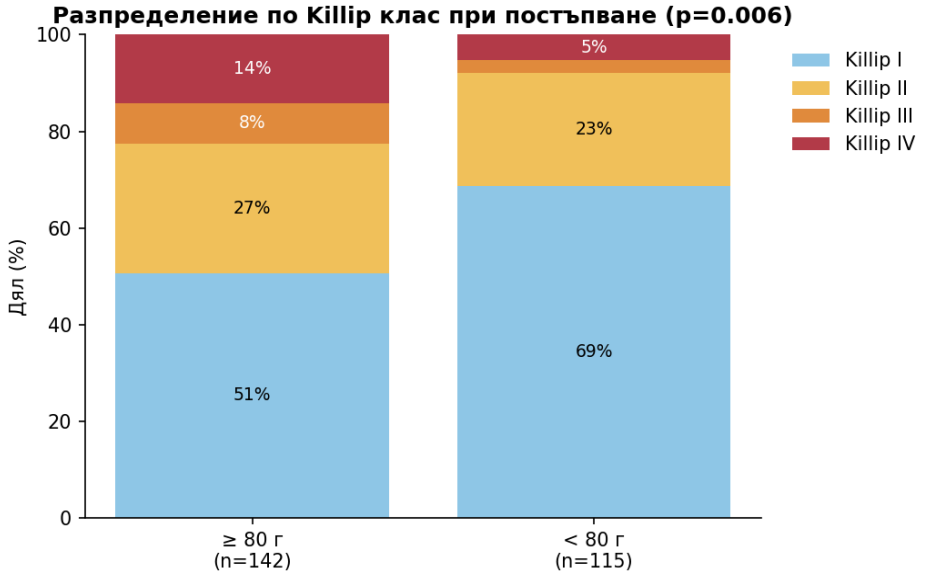
Таблица 2. Клинична изява при постъпване: ≥ 80 г. срещу < 80 г. (цяла кохорта)

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**
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**

Показател	≥ 80 г (n=176)	< 80 г (n=115)	p
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**



Фигура 2. Ритъмни нарушения и тежест на изявата при постъпване по възрастови групи.



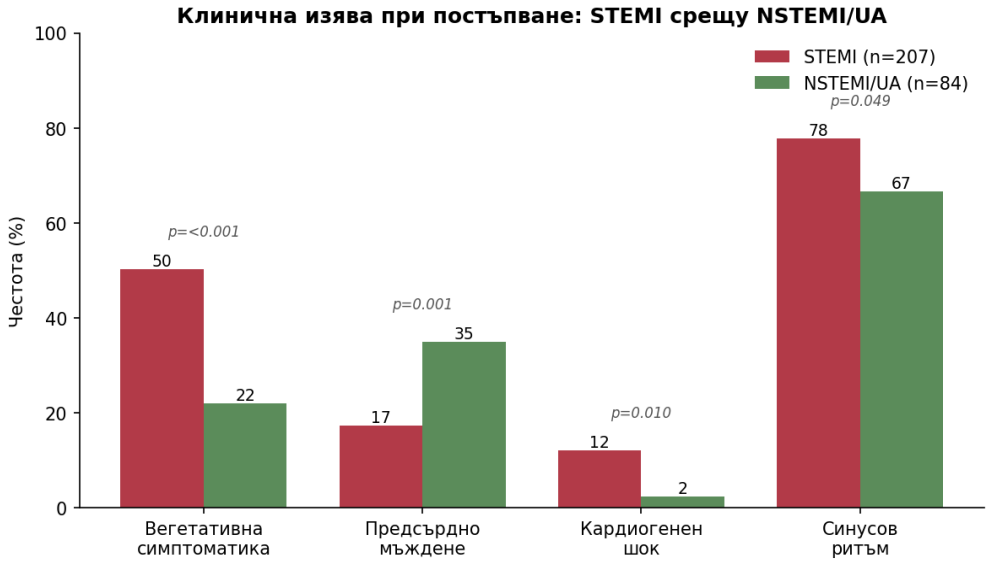
Фигура 3. Разпределение по Killip клас при постъпване по възрастови групи.

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



Фигура 4. Клинична изява при постъпване по тип ОКС (STEMI срещу NSTEMI/UA).

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

Показател	≥ 80 г (n=66)	< 80 г (n=18)	p
Killip I / II / III / IV, n	20/7/4/2	14/4/0/0	0.285

Обобщение

Възрастта над 80 г. се асоциира с по-тежка клинична изява на ОКС при постъпване — по-често предсърдно мъждене, по-висок Killip клас, по-ниско артериално налягане и тенденция към по-чест кардиогенен шок, при по-рядка типична вегетативна симптоматика. Тип STEMI се характеризира с по-изразена симпатикова активация (вегетативна симптоматика, шок), докато NSTEMI/UA — с по-висока честота на предсърдно мъждене, отразяваща по-възрастния профил на тази подгрупа.

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.

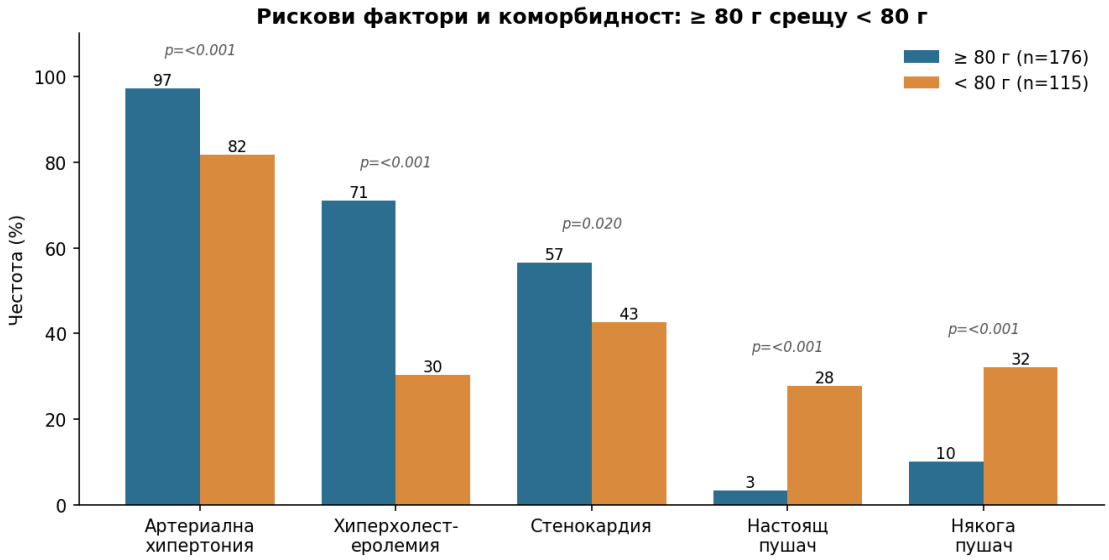
1. Възрастово сравнение: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

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**

Рисков фактор	≥ 80 г (n=176)	< 80 г (n=115)	p
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



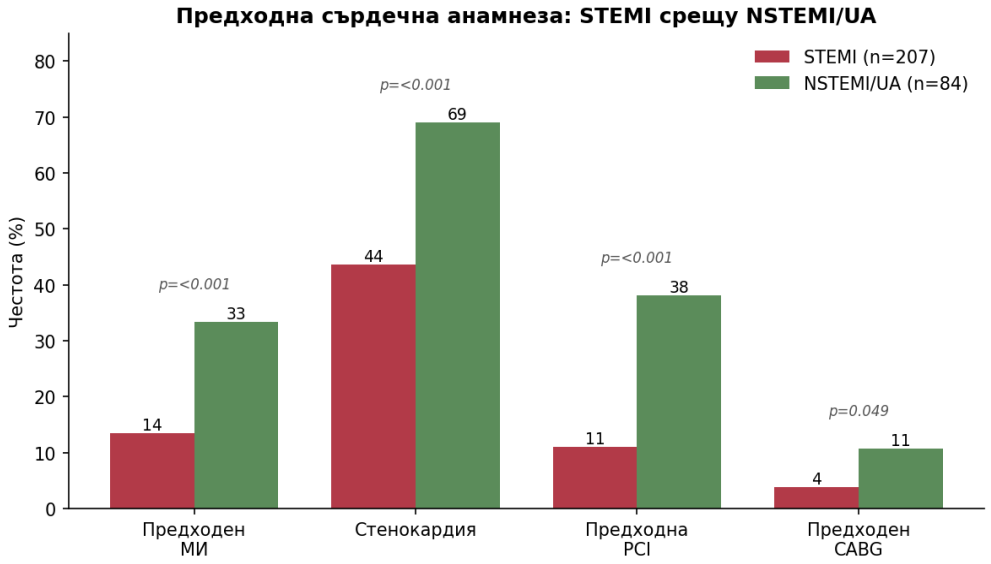
Фигура 5. Ключови рискови фактори по възрастови групи.

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**



Фигура 6. Предходна сърдечна анамнеза по тип ОКС.

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

Рисков фактор	≥ 80 г (n=66)	< 80 г (n=18)	p
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

Обобщение

Профилът на рисковите фактори следва два ясни модела. По възрастовата ос много възрастните пациенти концентрират хипертония и хиперхолестеролемия и почти не са активни пушачи — характерен профил, отразяващ както кумулативното натрупване на хронични рискови фактори, така и ефекта на преживяемостта, при който тежките пушачи рядко достигат тази възраст. По оста на типа ОКС NSTEMI/нестабилната ангина последователно се асоциира с по-изразена предходна сърдечна анамнеза (предходен МИ, стенокардия, предходни реваскуларизации), което я определя като синдром на вече установената хронична коронарна болест — модел, устойчив и в рамките на групата над 80 години.

Коморбидностите и вътреболничните усложнения и лечението

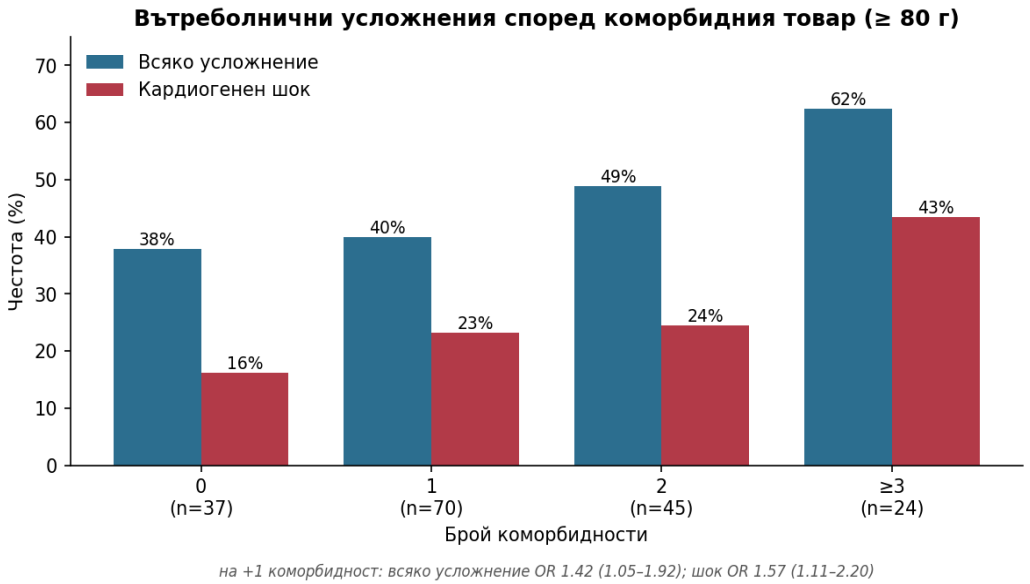
Освен със смъртността, коморбидностите бяха свързани и с два други изхода при пациентите над 80 години: вътреболничните усложнения и решението за провеждане на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ). Използвани са коморбидният товар (брой съпътстващи заболявания) и отделни коморбидности. За двоичните 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



Фигура 7. Вътреболнични усложнения според броя коморбидности (≥ 80 г).

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.

Таблица 10. Коморбидности и решение за провеждане на ПКИ (пациенти над 80 г.).

Показател	без ПКИ при факт+ vs факт−	OR за без ПКИ (95% CI)	p
Коморбиден товар (на +1)	—	1.59 (1.10–2.29)	<0.05
Онкологично заболяване	9/22 (41%) vs 24/154 (16%)	3.75 (1.44–9.7)	**0.008**
Хронична бъбречна болест	7/69 (10%) vs 25/106 (24%)	0.37 (0.15–0.9)	**0.028**
Психично разстройство	4/26 (15%) vs 28/149 (19%)	0.79 (0.25–2.5)	0.790



Фигура 8. Дял на пациентите без проведена ПКИ според коморбидност (≥ 80 г).

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.

Обобщение

Коморбидностите при пациентите над 80 години са свързани не само със смъртността, но и с два клинично значими изхода. Коморбидният товар повишава риска от вътреболнични усложнения, най-вече от кардиогенен шок, по стъпаловиден начин. Успоредно с това коморбидностите оформят и терапевтичното решение: по-високият товар намалява вероятността за провеждане на ПКИ (риск-лечение парадокс), като ефектът се дължи основно на онкологичното заболяване, докато хроничната бъбречна болест — обратно — се асоциира с по-често интервенционално лечение. Тези находки показват, че коморбидността действа както като детерминанта на изхода, така и като модификатор на лечебния подход, и подкрепят включването ѝ в прогностичното моделиране заедно с отчитане на терапевтичните решения.

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.

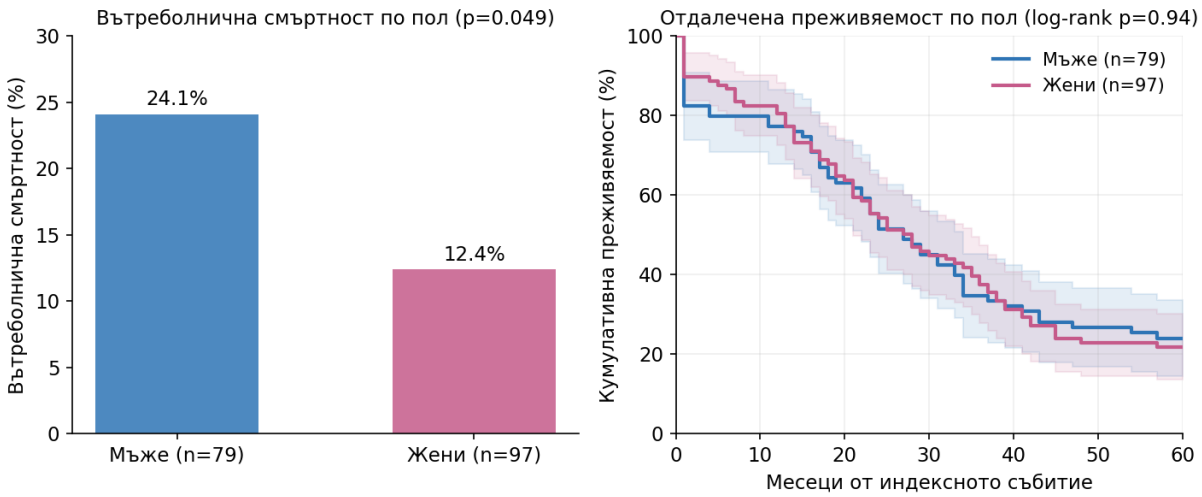
Таблица 11. Полови особености при пациентите над 80 години.

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

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.



Фигура 9. Вътреболнична смъртност (ляво) и отдалечена преживяемост (дясно) по пол при пациентите над 80 години. Мъжете имат по-висока ранна смъртност, но отдалечената преживяемост е еднаква.

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.

Обобщение

Половият анализ при най-възрастните разкрива картина, различна от класическата. В групата над 80 години жените вече преобладават (феминизация на популацията), а изходните им характеристики са сходни с тези на мъжете. Реваскуларизацията се предлага равнопоставено на двата пола, без данни за недолекуване на жените. При това равнопоставено лечение мъжете имат по-висока вътреболнична смъртност, обусловена от по-тежкото остро протичане, но тази разлика изчезва в отдалечения период — петгодишната преживяемост е еднаква, а женският пол няма самостоятелна прогностична стойност. Полът следователно не е независим детерминант на отдалечената прогноза при много възрастните, което е в съответствие с водещото заключение на разработката, че дългосрочният изход се определя от интегралния хроничен и функционален товар, а не от отделни демографски или остри маркери.

Лабораторни показатели — сравнителен анализ по групи

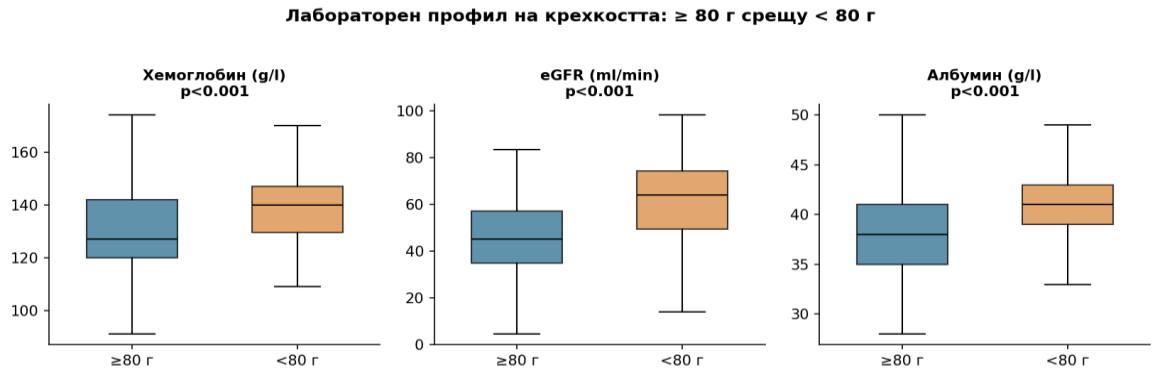
Настоящият раздел сравнява основните лабораторни показатели при постъпване по петте установени оси на разделение: възраст (≥80 срещу <80 г.), тип ОКС (STEMI срещу NSTEMI/UA), STEMI/NSTEMI в рамките на над-80 групата, NSTEMI/UA по възраст, и ПКИ срещу без ПКИ при пациентите над 80 г. Бъбречната функция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



Фигура 10. Лабораторен профил на крехкостта по възрастови групи (хемоглобин, eGFR, албумин).

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**
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.

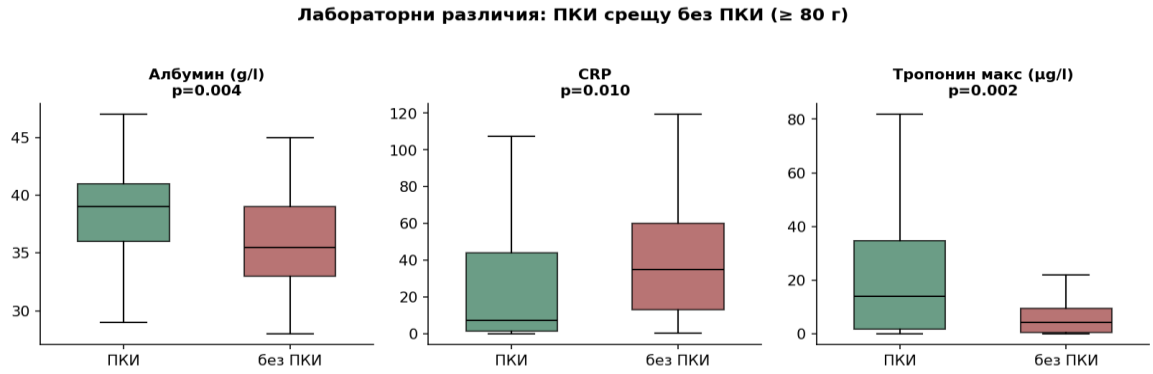
Показател	≥ 80 г	< 80 г	p
eGFR (ml/min)	48 [33–62]	61 [46–73]	**0.008**
Албумин (g/l)	38 [35–41]	40 [39–43]	**0.009**
Хемоглобин (g/l)	125 [118–135]	130 [122–145]	0.077
CRP	16.1 [3.0–70]	4.9 [1.4–18]	0.051
Тропонин макс (µg/l)	5.4 [0.5–17]	6.7 [2.1–12]	0.901
Общ холестерол (mmol/l)	4.6 [3.8–5.5]	4.1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



Фигура 11. Лабораторни различия ПКИ срещу без ПКИ (албумин, CRP, тропонин).

Обобщение

Лабораторните показатели очертават последователни модели по трите основни оси. Възрастта се асоциира с профил на крехкост и намален резерв — анемия, бъбречно увреждане и хипоалбуминемия. Типът ОКС се разграничава преди всичко по размера на миокардното увреждане (по-висок тропонин при STEMI). Оста ПКИ/без ПКИ разделя пациентите по два показателя с ясно клинично значение: по-нисък албумин и по-висок CRP при консервативно лекуваните (профил на крехкост и възпаление) и по-висок тропонин при интервенционално лекуваните (по-ясна индикация за реваскуларизация). Няколко от тези показатели — особено eGFR, албуминът и хемоглобинът — са установени прогностични фактори и се очертават като силни кандидати за многофакторния модел на преживяемостта.

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

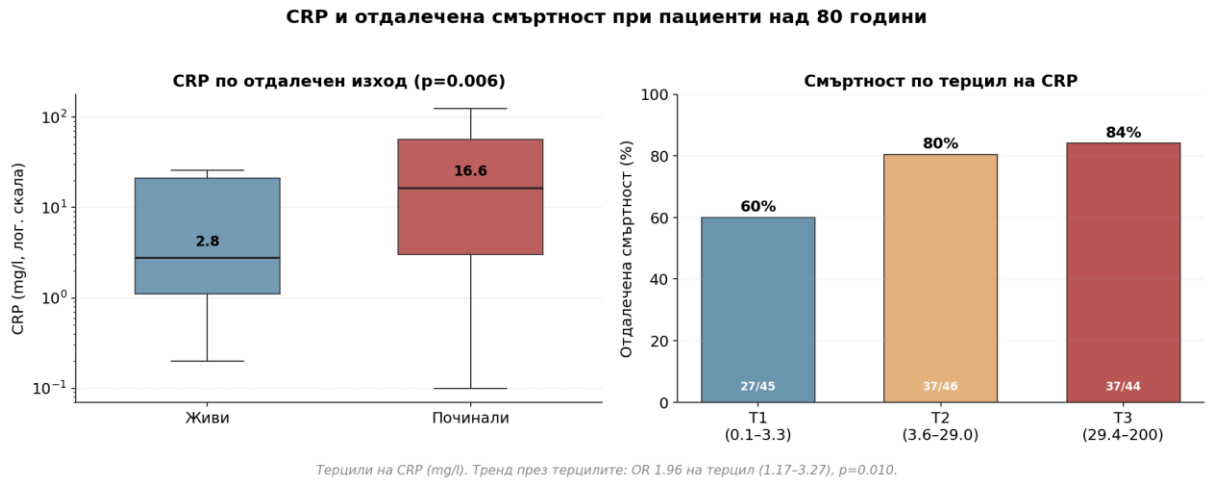
С-реактивният протеин е острофазов маркер на системно възпаление, чиято стойност при остър коронарен синдром отразява както размера на миокардното увреждане, така и придружаващия инфекциозен или възпалителен товар. По аналогия с останалите лабораторни показатели, CRP е разгледан по възрастовите групи, 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.

Таблица 17. CRP по възрастови групи и по проведено лечение (≥ 80 г. срещу < 80 г.).

Показател	≥ 80 г	< 80 г	p
CRP, медиана [IQR] (mg/l)	10.6 [1.9–54.2]	5.0 [2.0–17.7]	0.095
CRP > 10 mg/l, n (%)	69/135 (51%)	44/113 (39%)	0.062
CRP при ПКИ (mg/l)	7.4 [1.5–44.1]	—	—
CRP без ПКИ (mg/l)	35.0 [13.3–60.1]	—	0.010*



Фигура 12. Разпределение на CRP по отдалечен изход и отдалечена смъртност по терцил на CRP при пациентите над 80 години.

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).

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			
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
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			
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

Обобщение

CRP следва същия структурен модел като бъбречната функция и хемоглобина: това е показател, чиято прогностична тежест е концентрирана при много възрастните пациенти и отсъства при по-младите. При над-80 групата CRP предсказва достоверно както вътреболничната, така и отдалечената смъртност, при това по градуиран начин — рискът нараства плавно с покачване на стойността, без ясен праг. Успоредно с това силно повишеният CRP при консервативно лекуваните отразява по-тежкия базов профил на тези пациенти, което подсказва, че част от прогностичната стойност на CRP се дължи на асоциацията му с общата тежест на състоянието (кардиогенен шок, инфекция, напреднала съпътстваща патология). Тези находки подкрепят включването на CRP (като логаритмуван непрекъснат показател) сред кандидат-предикторите за рисковия модел, но налагат многомерен анализ, който да отдели самостоятелния му принос от този на острата тежест на ОКС.

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

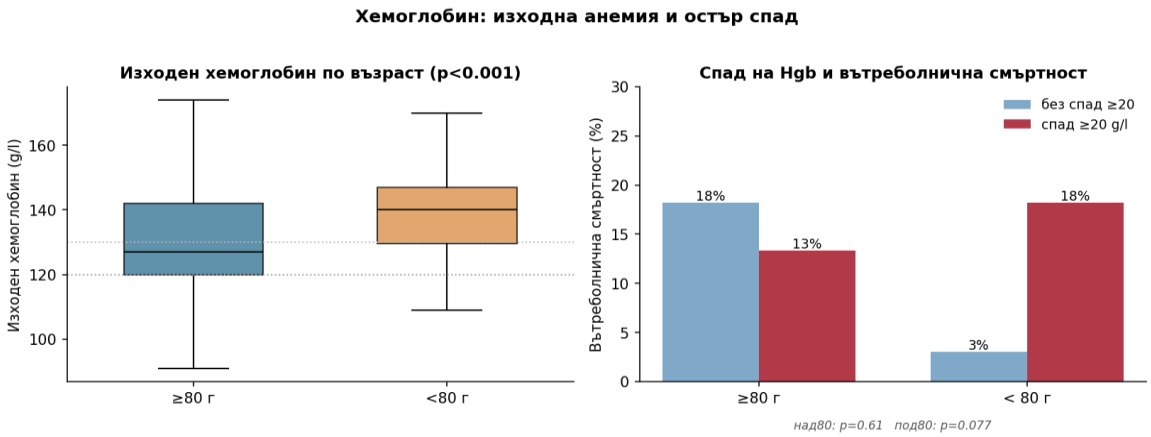
По аналогия с бъбречния анализ, наличието на изходен и най-нисък хемоглобин позволява да се разгледат както изходната анемия, така и спадът на хемоглобина по време на престоя — показател, който при пациент на антитромботична терапия често отразява кръвоизливно усложнение. Изходната анемия е взета от 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



Фигура 13. Изходен хемоглобин по възраст и вътреболнична смъртност според острия спад на хемоглобина.

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			
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			
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

Обобщение

Хемоглобинът следва същия структурен модел като бъбречната функция, макар и с по-слаб сигнал. Много възрастните постъпват с по-неблагоприятен изходен хематологичен статус (по-нисък хемоглобин, по-честа анемия), докато острият спад на хемоглобина не зависи от възрастта. Прогностично изходният хемоглобин носи информация при много възрастните — но като градуиран, а не прагов показател — докато острият спад, подобно на острото бъбречно увреждане, изглежда по-значим при по-младите пациенти. Тези находки подкрепят включването на изходния хемоглобин (като непрекъснат показател) сред кандидат-предикторите за модела и затвърждават общата закономерност, че при много възрастните изходният хроничен статус превъзхожда по прогностична стойност острите вътреболнични събития.

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.

Таблица 21. Бъбречна функция и AKI: ≥ 80 г. срещу < 80 г.

Показател	≥ 80 г	< 80 г	p
eGFR изходна (ml/min)	45 [35–57]	64 [50–74]	**<0.001**
eGFR минимална (ml/min)	41 [31–53]	60 [46–71]	**<0.001**
Покачване на креатинина	0 [0–8]	0 [0–6]	0.709
Инцидентност на AKI, n (%)	29/173 (16.8)	18/107 (16.8)	1.000

Остро бъбречно увреждане и смъртност — възрастов контраст

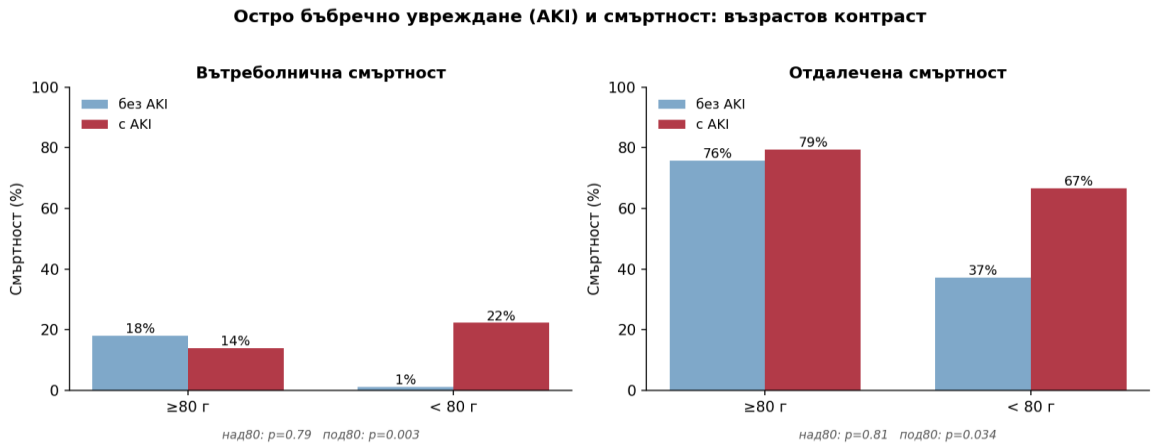
Най-показателната находка засяга прогностичната стойност на острото бъбречно увреждане, която се оказва силно зависима от възрастта. При

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)			
Вътреболнична смъртност	4/18 (22%) vs 1/89 (1%)	25.1 (2.6–242)	**0.003**
Отдалечена смъртност	12/18 (67%) vs 33/89 (37%)	3.39 (1.16–9.9)	**0.034**
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)			
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



Фигура 14. Смъртност според наличие на остро бъбречно увреждане — контраст между възрастовите групи.

Обобщение

Анализът на бъбречната функция разкрива две допълващи се находки. Първо, много възрастните пациенти постъпват с изходно значително по-увредена бъбречна функция (изходна и минимална eGFR около 45 и 41 ml/min), докато честотата на острото бъбречно увреждане не се различава по възраст. Второ, и по-важно, прогностичната роля на острото бъбречно увреждане е силно възрастово зависима: то е мощен предиктор на ранната и късната смъртност при по-младите пациенти, но губи прогностична стойност при много възрастните, при които изходната хронична бъбречна функция, а не острият епизод, носи прогностичната информация. Това наблюдение е в съответствие с общата закономерност, че при много възрастните пациенти отделните остри маркери отстъпват по значение на изходния товар на хронична органна дисфункция и крехкост. За многофакторния модел при пациентите над 80 години това означава, че приоритет заслужава изходната eGFR, а не острият AKI епизод.

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)

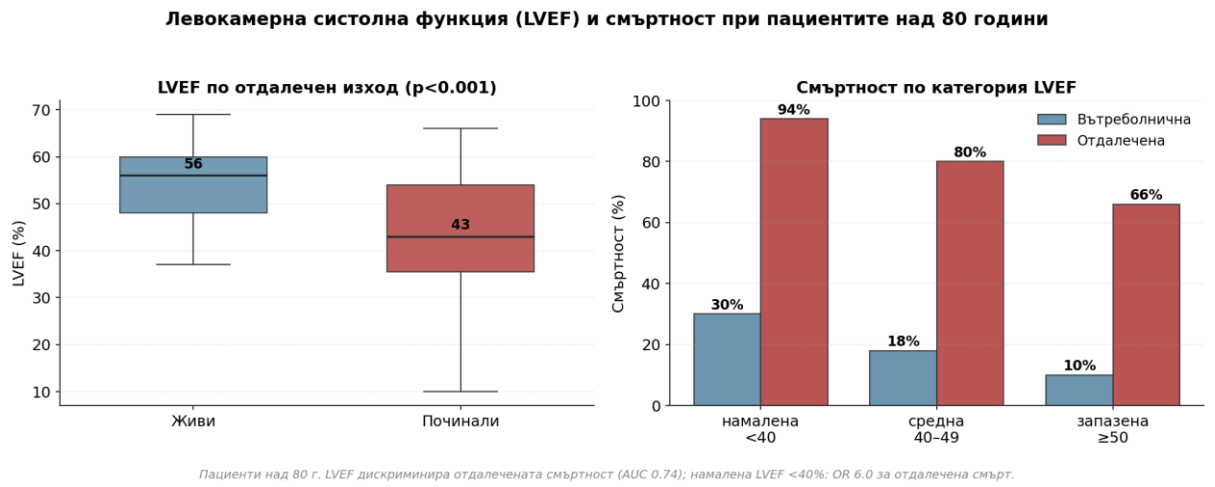
Много възрастните постъпват с по-увредена левокамерна функция: медианата на LVEF е 47% срещу 50% при по-младите (p=0.063), а намалената систолна функция (LVEF под 40%) е достоверно по-честа — 29% срещу 17% (p=0.031). За разлика от повечето разгледани дотук показатели, LVEF се оказа мощен предиктор на 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.

Таблица 23. Левокамерна функция по възрастови групи.

Показател	≥ 80 г	< 80 г	p
LVEF, медиана [IQR] (%)	47 [38–56]	50 [45–56]	0.063
Намалена LVEF < 40%, n (%)	47/164 (29%)	19/111 (17%)	0.031
Средна LVEF 40–49%, n (%)	44/164 (27%)	32/111 (29%)	0.784
Запазена LVEF ≥ 50%, n (%)	73/164 (45%)	60/111 (54%)	0.140



Фигура 15. Разпределение на LVEF по отдалечен изход и смъртност (вътреболнична и отдалечена) по категория на LVEF при пациентите над 80 години.

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)		
Дискриминация за отдалечена смъртност (AUC)	0.74	0.58
Намалена LVEF < 40% → отдалечена (OR)	6.01 (p=0.002)	1.36 (p=0.60)
Митрална регургитация 3–4 степен		
MR 3–4 → отдалечена (OR)	2.58 (p=0.111)	2.87 (p=0.116)
Белодробна хипертония		
ПХ → отдалечена (OR)	0.98 (p=1.00)	2.17 (p=0.072)

Обобщение

Сред ехокардиографските показатели левокамерната систолна функция се откроява като най-силния прогностичен маркер. За разлика от исхемичния скор GRACE, LVEF запазва добра дискриминация за отдалечената смъртност при много възрастните (AUC 0.74), с ясен градиент и над шесткратно повишен риск при намалена функция под 40%. Обяснението е, че LVEF отразява не само острото увреждане, но и кумулативния миокарден резерв, поради което се държи като маркер на хроничния товар — определящ прогнозата в тази възрастова група. Значимата митрална регургитация очертава неблагоприятна, но статистически непотвърдена поради малкия брой пациенти тенденция, а белодробната хипертония, макар и честа, губи прогностична стойност при много възрастните — в съответствие с общия модел на възрастово зависимо обезсилване на вторичните хемодинамични маркери. Изводът за модела е ясен: LVEF (като непрекъснат показател или като категория с праг 40%) е водещ кандидат-предиктор за отдалечената прогноза при пациентите над 80 години.

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

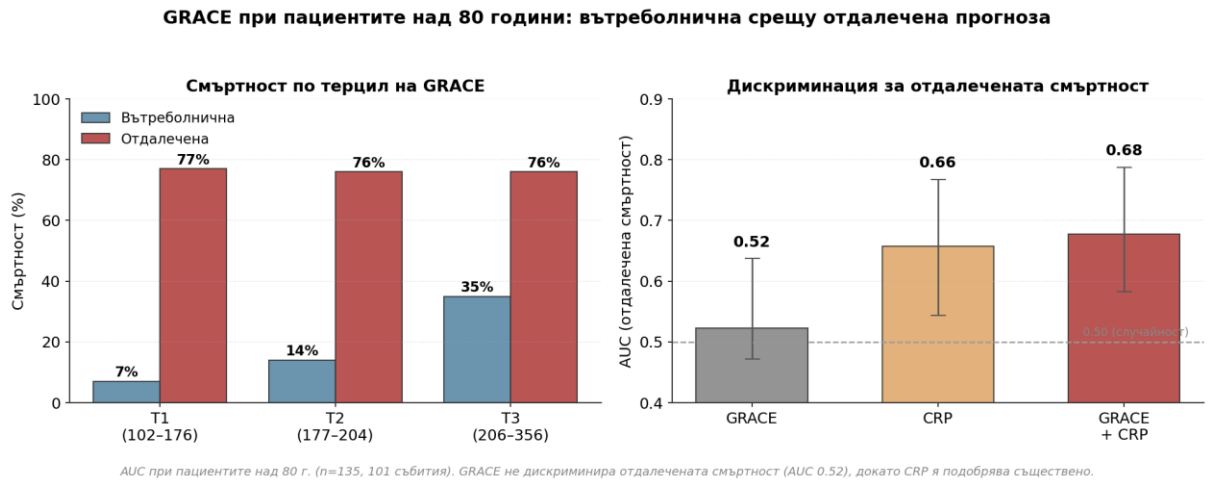
Стойността на GRACE очаквано е значително по-висока при много възрастните (медиана 188 срещу 155 точки), което отразява тежестта на възрастовия компонент. По отношение на вътреболничната смъртност скорът показва добра дискриминация и в двете възрастови групи — AUC 0.744 при пациентите над 80 години и 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.

Таблица 25. Дискриминация (AUC) на GRACE и CRUSADE спрямо смъртността по възрастови групи.

Показател / изход	≥ 80 г — AUC (95% CI)	< 80 г — AUC (95% CI)
GRACE — вътреболнична смъртност	0.744 (0.650–0.828)	0.714 (0.605–0.810)
GRACE — отдалечена смъртност	0.501 (0.403–0.604)	0.629 (0.524–0.734)
CRUSADE — вътреболнична смъртност	0.744 (0.650–0.836)	0.52 (0.16–0.82)*

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.



Фигура 16. Смъртност по терцил на GRACE (вътреболнична срещу отдалечена) и дискриминация за отдалечената смъртност на GRACE, CRP и комбинирания модел при пациентите над 80 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.

Таблица 26. Дискриминация за отдалечената смъртност при пациентите над 80 години (n=135, 101 събития).

Модел	AUC (95% CI)
GRACE самостоятелно	0.52 (0.47–0.64)
CRP самостоятелно (log2)	0.66 (0.54–0.77)
GRACE + CRP	0.68 (0.58–0.79)

Обобщение

GRACE потвърждава валидността си за вътреболничната рискова стратификация при остър коронарен синдром независимо от възрастта — дискриминацията е добра (AUC около 0.74) и при много възрастните. За отдалечената прогноза обаче скорът се проваля при пациентите над 80 години (AUC 0.50, напълно плоска зависимост през терцилите), докато при по-младите запазва скромна стойност. Този контраст възпроизвежда общата закономерност на проучването — при много възрастните краткосрочните исхемични маркери отстъпват по прогностично значение на кумулативния хроничен товар. Именно затова показатели като CRP, отразяващи този товар, превъзхождат GRACE за отдалечения изход и подобряват дискриминацията при добавяне. Практическото следствие е ясно: за модела на пациентите над 80 години GRACE е подходяща основа за вътреболничната прогноза, но отдалечената прогноза изисква допълване с маркери на хроничния и възпалителен товар.

Анализ на преживяемостта при пациентите над 80 години

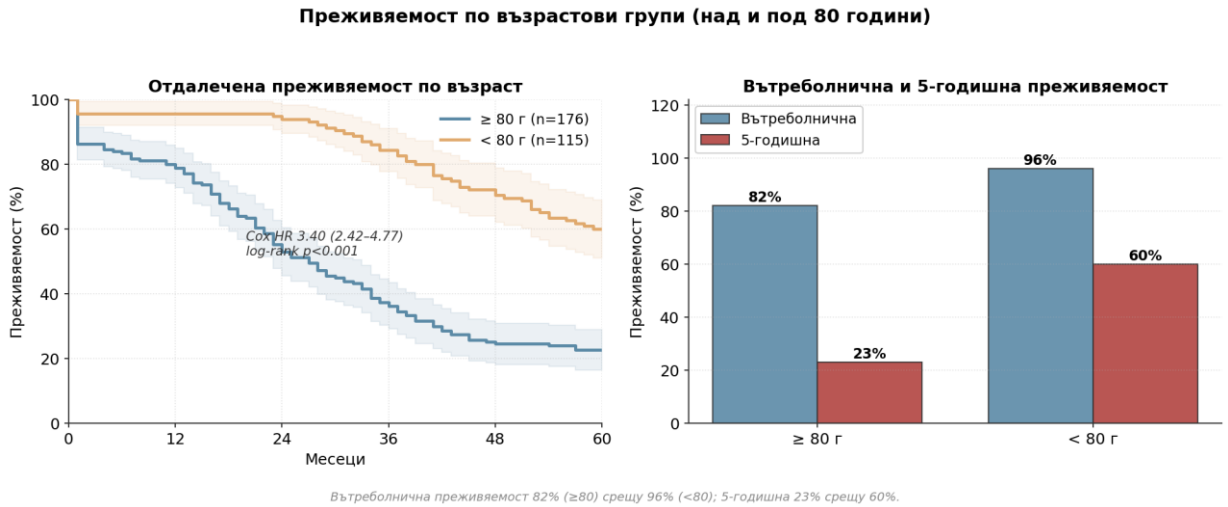
Преживяемостта беше анализирана в два аспекта — вътреболнична (преживяемост до изписване) и отдалечена (до 60 месеца проследяване) — чрез метода на Kaplan–Meier, с сравнение между групите посредством log-rank тест и оценка на рисковите отношения чрез регресия на пропорционалните рискове на Cox. Разгледани 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%



Фигура 17. Отдалечена преживяемост по възраст (ляво) и вътреболнична спрямо 5-годишна преживяемост по възрастови групи (дясно).

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 (Фигура 18, ляво). 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

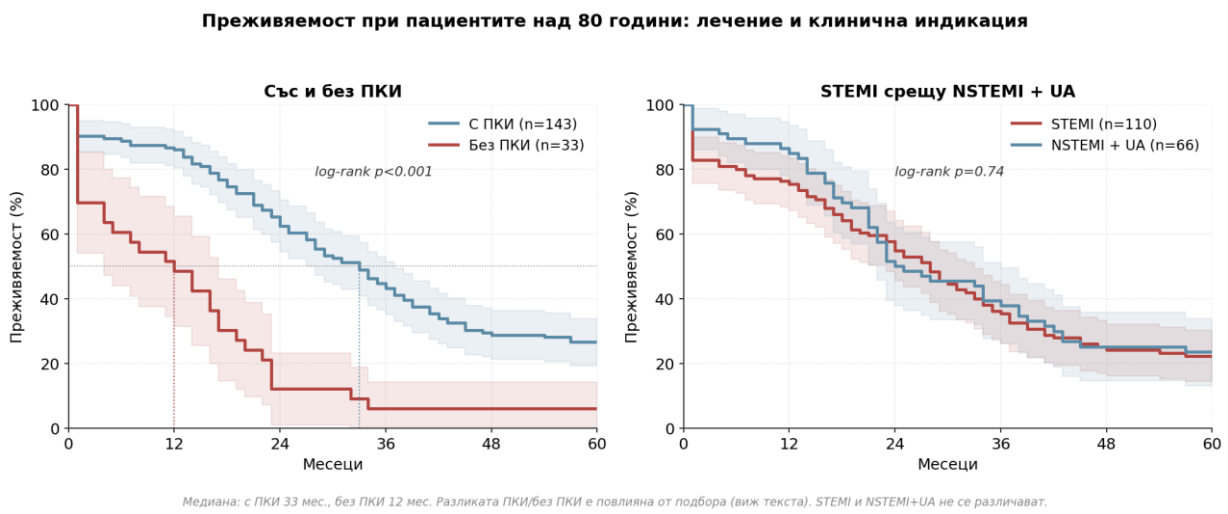
смърт независимо от интервенцията. Ето защо голяма част от наблюдаваната разлика отразява различията в изходния риск, а не самостоятелния ефект на процедурата. Коригираният анализ отчасти адресира това объркване и запазването на асоциацията след корекция подсказва възможен реален принос на реваскуларизацията, 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%
5-годишна преживяемост	27%	6%
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 (Фигура 18, дясно). 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.



Фигура 18. Криви на преживяемост по Kaplan–Meier при пациентите над 80 години: със и без ПКИ (ляво) и STEMI срещу NSTEMI + нестабилна стенокардия (дясно). Защрихованите зони са 95% доверителни интервали.

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.

Таблица 29. Преживяемост по проведено лечение и клинична индикация (пациенти над 80 г.).

Група (n)	Вътреб. смърт	Отдалечена смъртност	Медиана (мес.)	1-год.	5-год.
STEMI + ПКИ (n=99)	17/99	73/99 (74%)	29	81%	25%
STEMI + без ПКИ (n=11)	8/11	11/11 (100%)	1	27%	0%
NSTEMI+UA + ПКИ (n=44)	1/44	30/44 (68%)	38	98%	31%
NSTEMI+UA + без ПКИ (n=22)	5/22	20/22 (91%)	14	59%	9%

Преживяемост по всички статистически значими предиктори

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 (Фигура 19). 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.

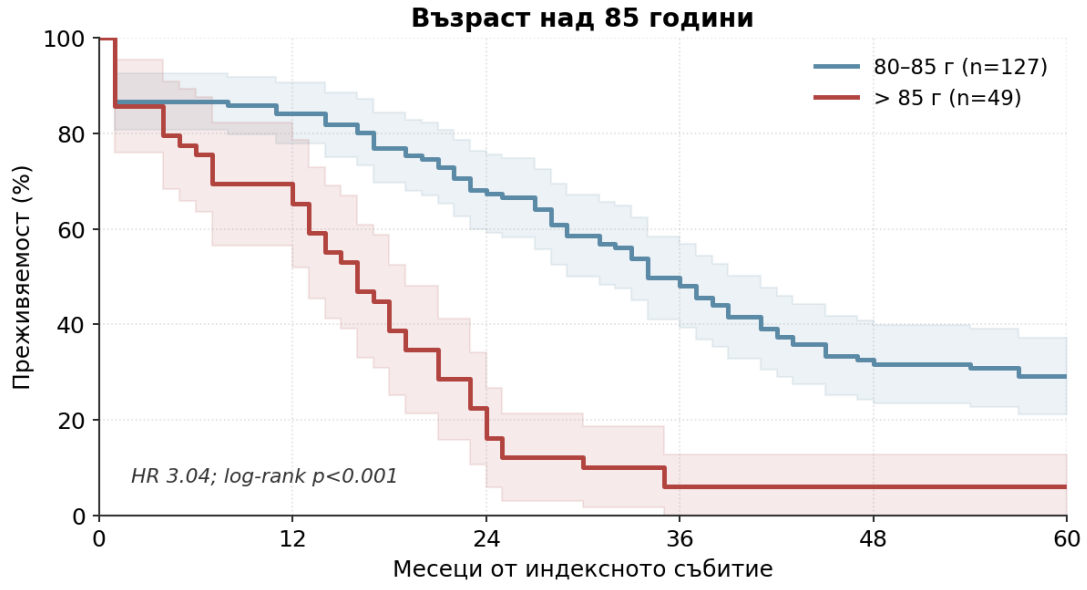
Отделно внимание заслужава хиперхолестеролемията, която показа силна, но парадоксална връзка — пациентите с регистрирана хиперхолестеролемия имат по-добра преживяемост (петгодишна 28% срещу 10%; HR 0.41). Тази „обратна епидемиология“ е добре описана при много възрастните и не отразява защитен ефект на 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%

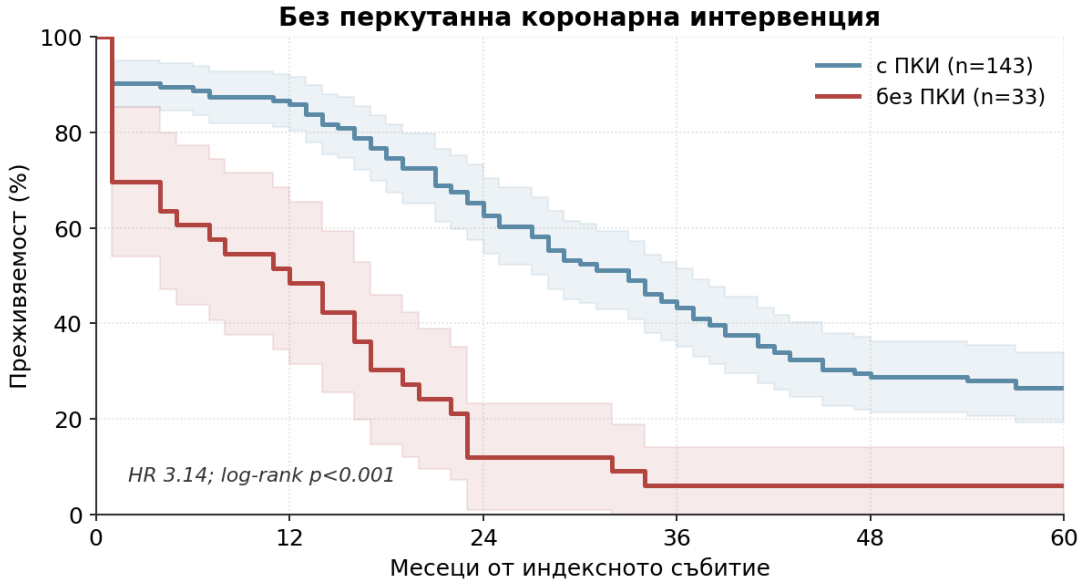
По-долу всяка от значимите криви на преживяемост е представена поотделно, придружена от кратък коментар.



Фигура 19. Преживяемост според възрастта (над 85 срещу 80–85 години).

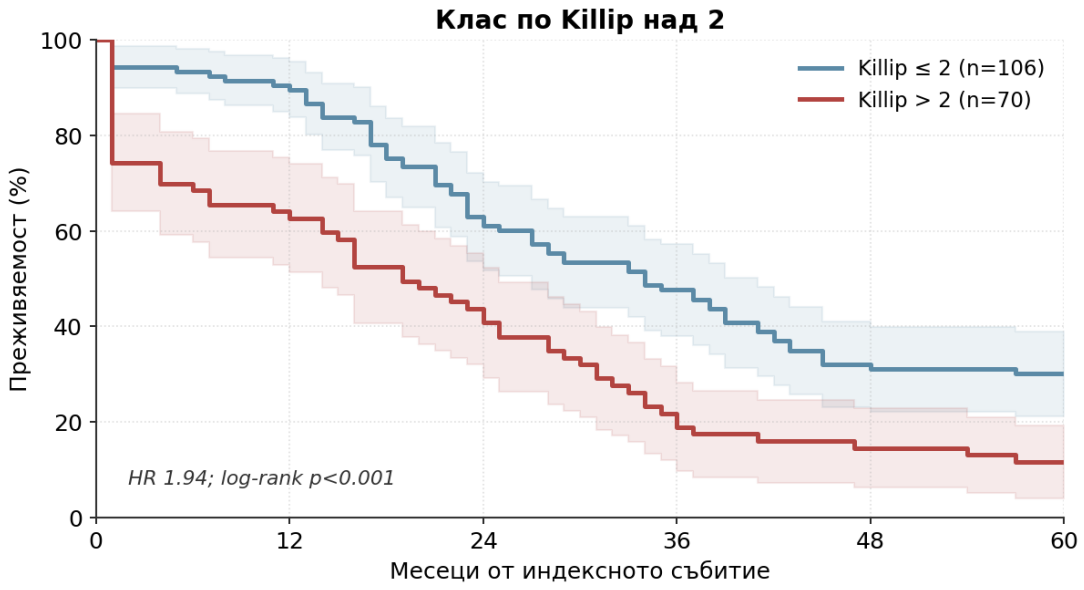
Дори в рамките на групата над 80 години възрастта запазва силата си на предиктор: преминаването на 85-годишната граница понижава петгодишната преживяемост от 29% на едва 6% (HR 3.04). Това показва, че биологичното стареене продължава да натрупва риск и в най-напредналата възраст — „много

възрастните“ не са хомогенна група, а самата възраст остава водеща прогностична ос.



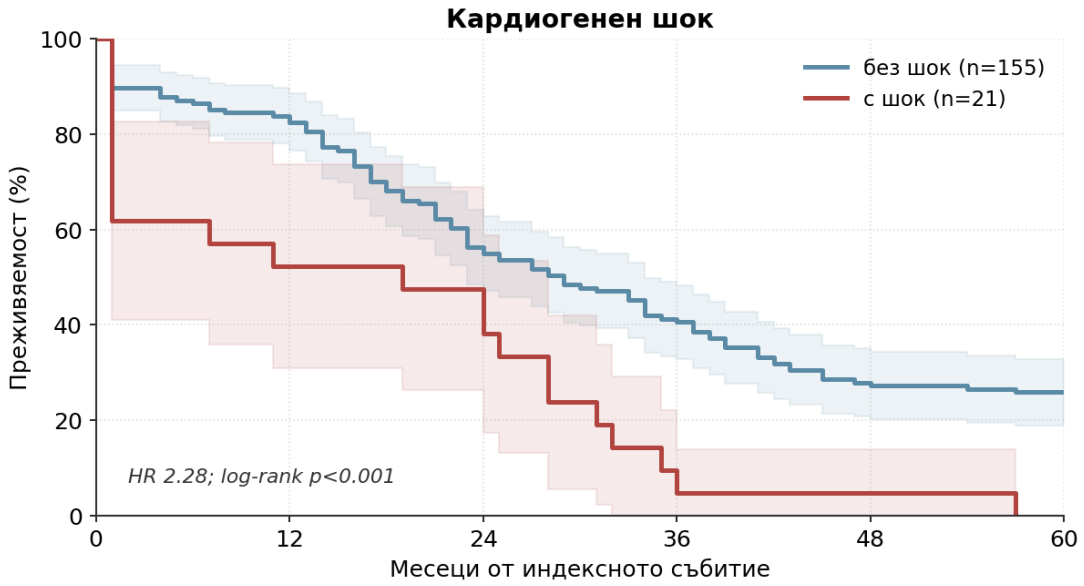
Фигура 20. Преживяемост със и без перкутанна коронарна интервенция.

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.



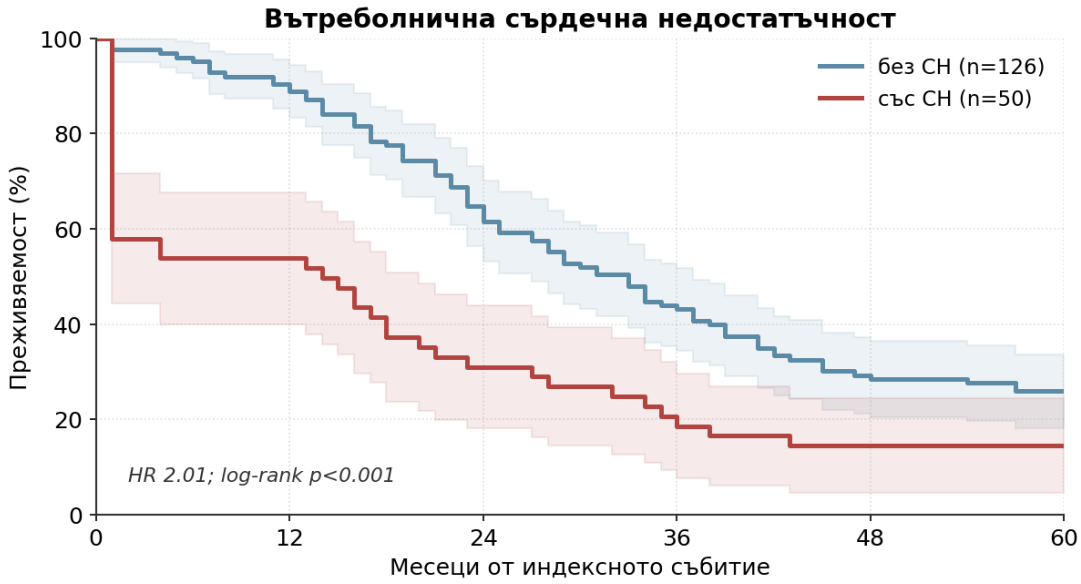
Фигура 21. Преживяемост според класа по Killip (над 2 срещу ≤ 2).

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.



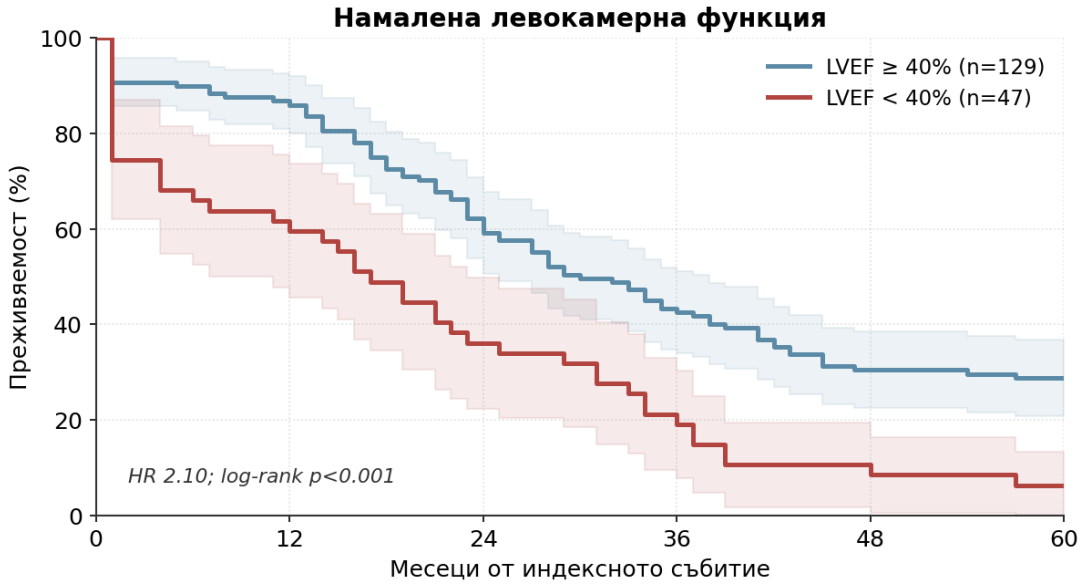
Фигура 22. Преживяемост при наличие на кардиогенен шок.

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.



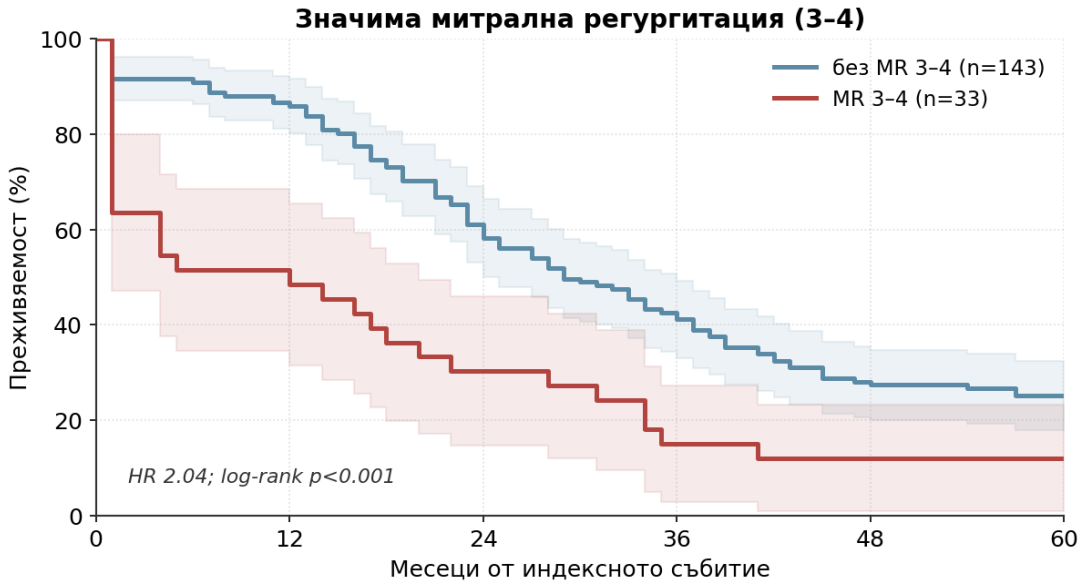
Фигура 23. Преживяемост при вътреболнична сърдечна недостатъчност.

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.



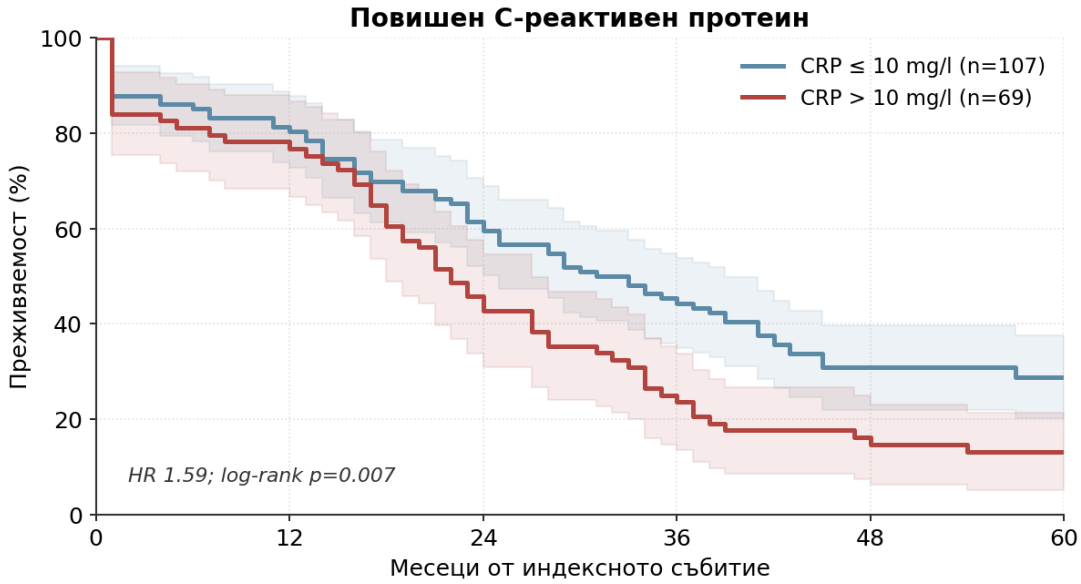
Фигура 24. Преживяемост според левокамерната функция (LVEF < 40% срещу ≥ 40%).

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.



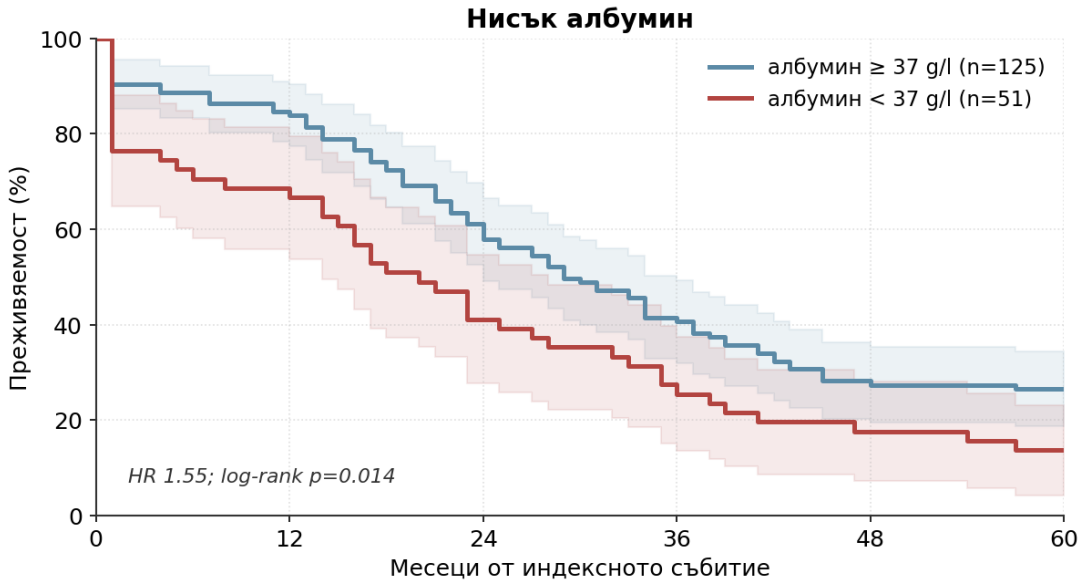
Фигура 25. Преживяемост при значима митрална регургитация (3–4 степен).

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.



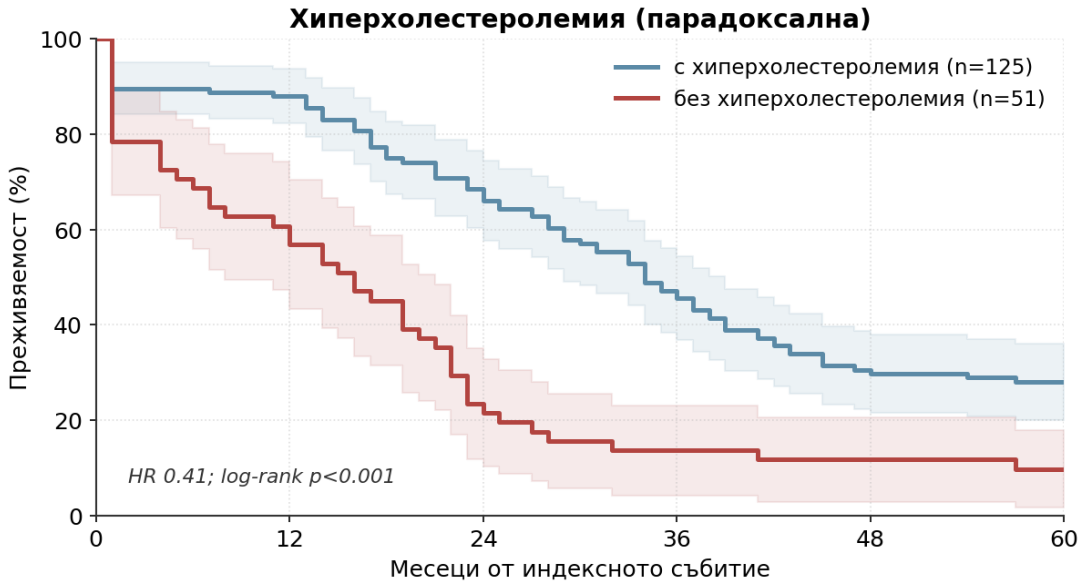
Фигура 26. Преживяемост според С-реактивния протеин (над 10 срещу ≤ 10 mg/l).

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.



Фигура 27. Преживяемост според серумния албумин (под 37 срещу ≥ 37 g/l).

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.



Фигура 28. Преживяемост според хиперхолестеролемията (парадоксална връзка).

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.

Обобщение

Анализът на преживяемостта потвърждава тежката прогноза на пациентите над 80 години и в двата времеви хоризонта — вътреболнична преживяемост 82% срещу 96% при по-младите и петгодишна едва 23% срещу 60% (Cox HR за възраст 3.40). Пациентите, подложени на ПКИ, показват значително по-добра преживяемост от неинтервенираните (петгодишна 27% срещу 6%), като разликата се запазва след корекция, но е силно повлияна от обяснимия по индикация подбор — неинтервенираните са били изходно много по-тежко болни. Затова наблюдаваната разлика не бива да се приема като чист ефект на процедурата, а изисква внимателна интерпретация и методи за контрол на подбора. Видът на острата коронарна изява (STEMI спрямо NSTEMI и нестабилна стенокардия) не влияе върху отдалечената преживяемост в тази възрастова група. Тези резултати подготвят почвата за многофакторния модел, в който преживяемостта ще бъде анализирана съвместно с установените предиктори на хроничния товар.

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.

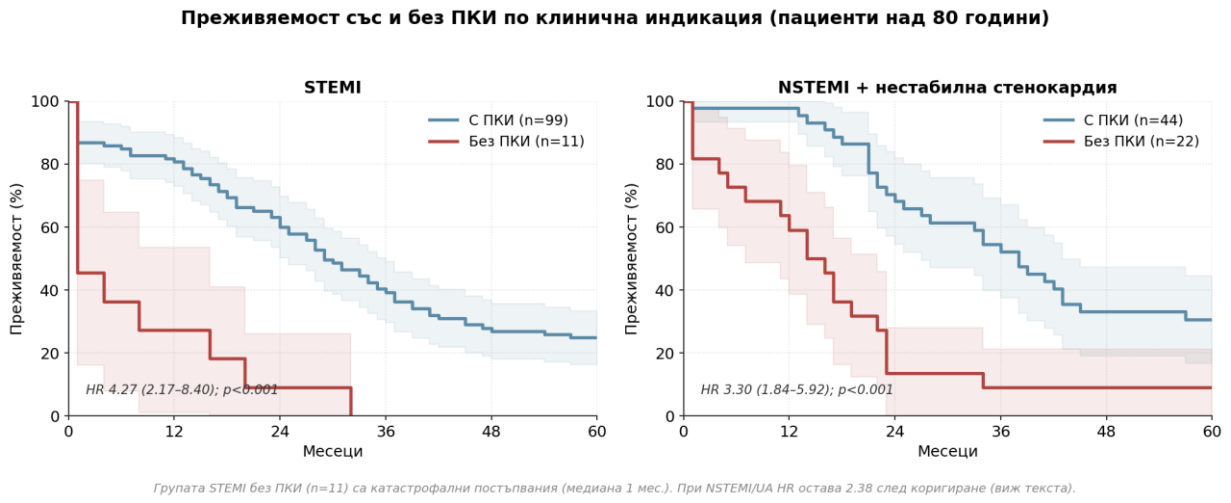
NSTEMI и нестабилна стенокардия

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 + 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 + ПКИ (n=44)	1/44	38	98%	52%	31%
NSTEMI/UA + без ПКИ (n=22)	5/22	14	59%	9%	9%



Фигура 29. Криви на преживяемост по Kaplan–Meier за ПКИ спрямо без ПКИ, поотделно при STEMI (ляво) и при NSTEMI/нестабилна стенокардия (дясно).

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.

Обобщение

Анализът на ПКИ по клинична индикация показва, че липсата на реваскуларизация се свързва с по-ниска преживяемост и в двете форми на остър коронарен синдром при много възрастните, без достоверна разлика между тях. При STEMI този резултат отразява крайно селектираните катастрофални постъпвания без реперфузия, на фона на утвърдения животоспасяващ ефект на първичната ПКИ. При NSTEMI и нестабилна стенокардия връзката е по-надеждна и се запазва след коригиране за тежестта, в съответствие с рандомизираните данни, подкрепящи инвазивната стратегия в тази възраст. Тези находки уточняват общия извод: обсервационната разлика надценява ефекта на процедурата поради подбора, но реваскуларизацията при подходящо подбрани много възрастни пациенти носи реална клинична полза.

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.

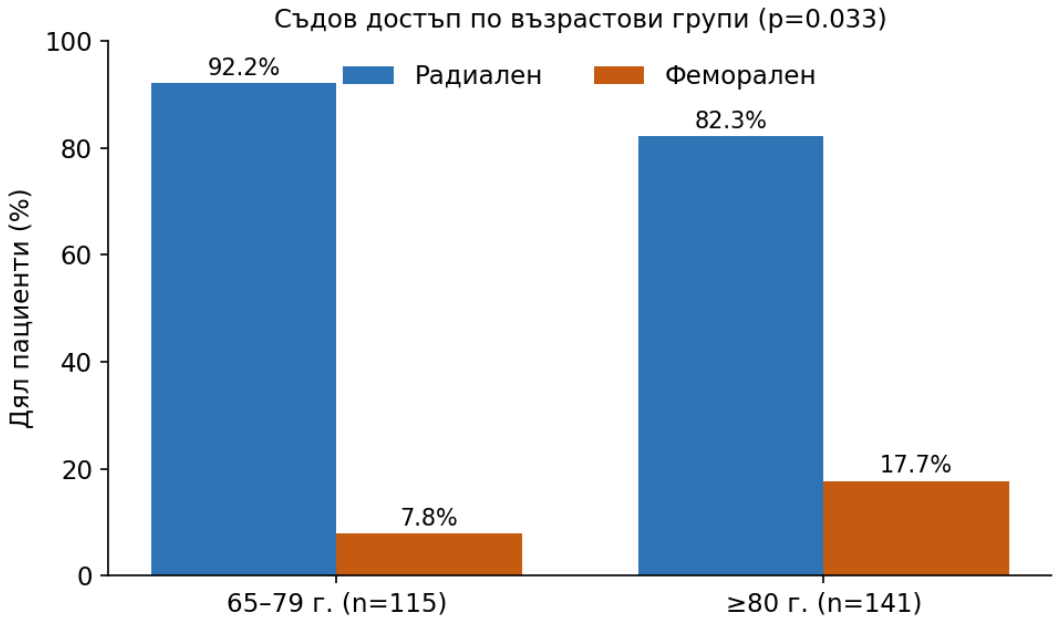
Процедурни характеристики: над 80 години спрямо 65–79 години

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



Фигура 30. Съдов достъп по възрастови групи.

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.

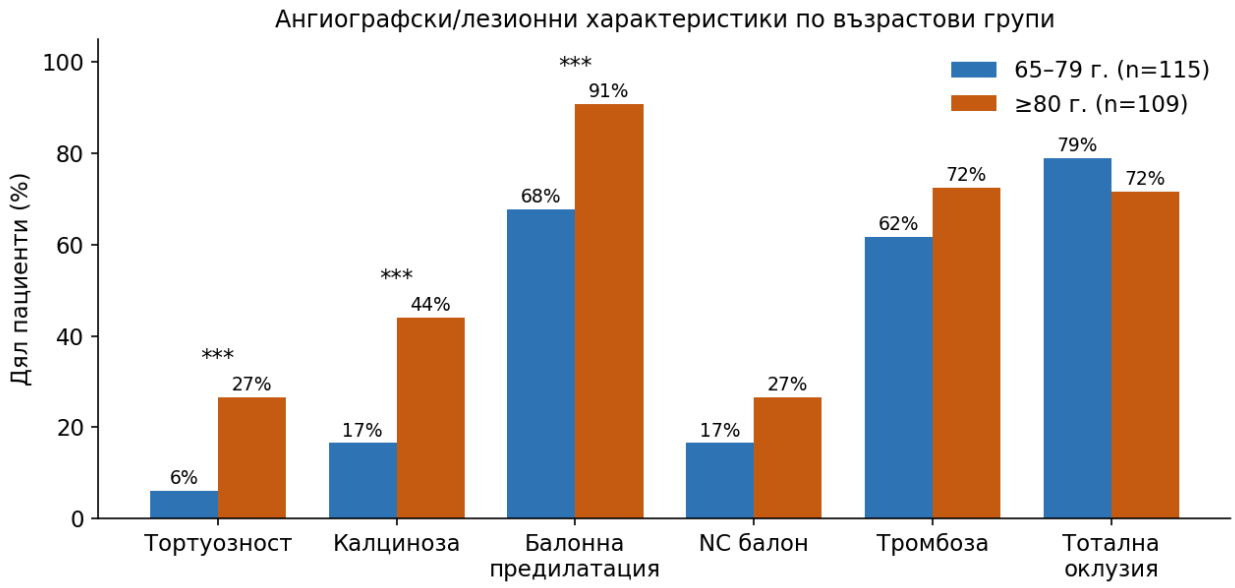
Ангиографски и лезионни характеристики по възрастови групи

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
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



*Фигура 31. Ангиографски/лезионни характеристики по възрастови групи (*** p<0.001).*

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.

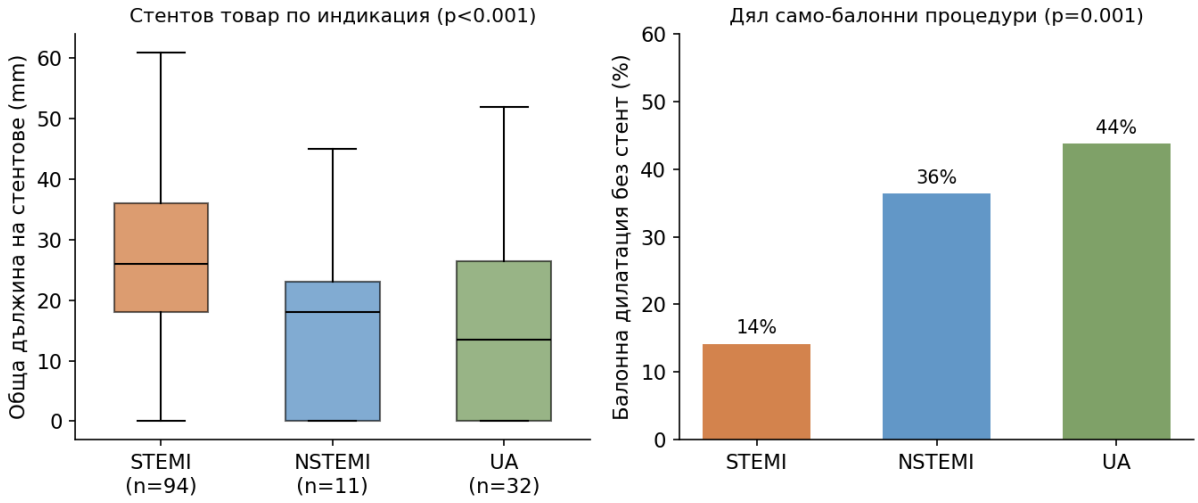
Процедурни характеристики по клинична индикация при пациентите над 80 години

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**
Радиален достъп, %	83%	73%	84%	0.68
Само балонна дилатация, %	14%	36%	44%	**0.001**



Фигура 32. Стентов товар и дял на само-балонните процедури по клинична индикация.

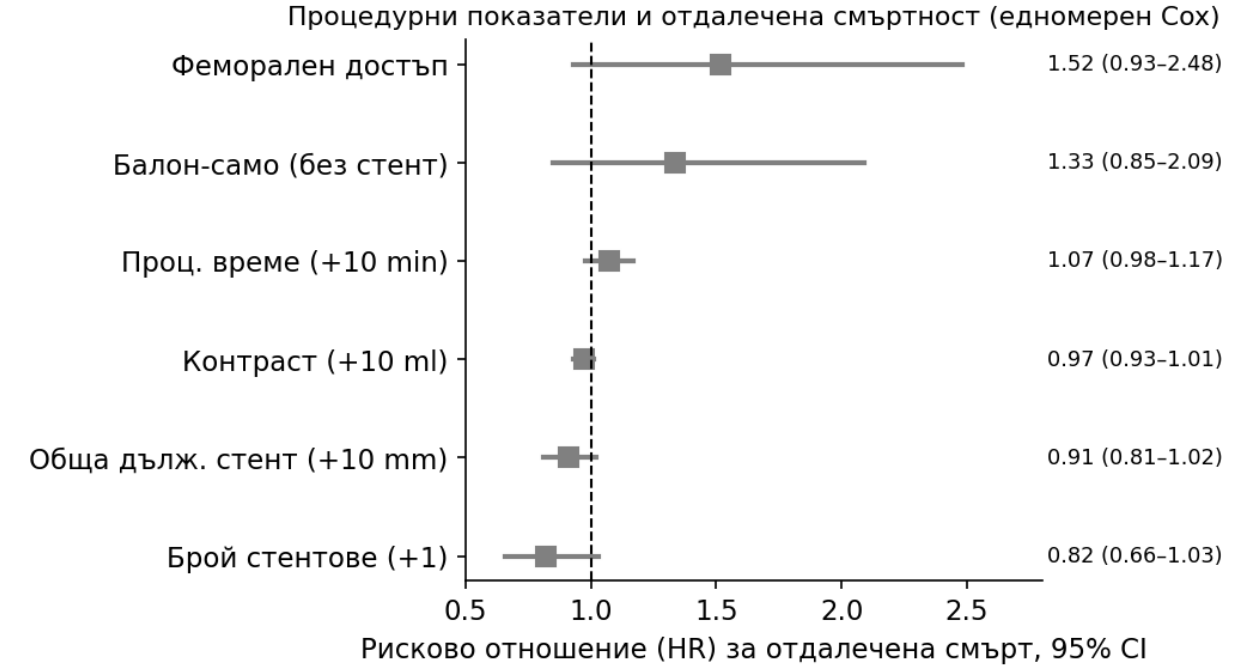
При STEMI реваскуларизацията почти винаги включва стентиране с най-голяма обща дължина, докато при NSTEMI и нестабилна стенокардия делът на само-балонните процедури нараства чувствително — отражение на различната патоанатомия.

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.).

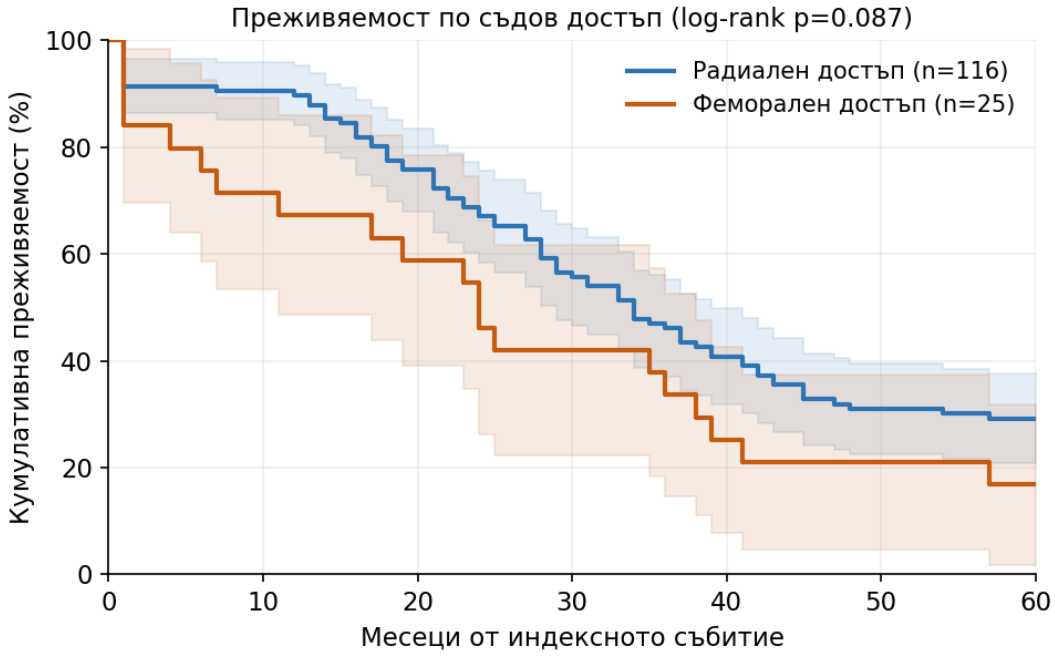
Показател	HR (95% CI)	p
Феморален достъп (спрямо радиален)	1.52 (0.93–2.48)	0.095
Само балонна дилатация	1.34 (0.85–2.09)	0.21
Процедурно време (на +10 min)	1.07 (0.98–1.17)	0.13
Обем контраст (на +10 ml)	0.97 (0.93–1.01)	0.16
Обща дължина на стентове (на +10 mm)	0.91 (0.81–1.02)	0.12
Брой стентове (на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



Фигура 33. Едномерни рискови отношения на количествените процедурни показатели.

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.



Фигура 34. Отдалечена преживяемост по съдов достъп при пациентите над 80 години.

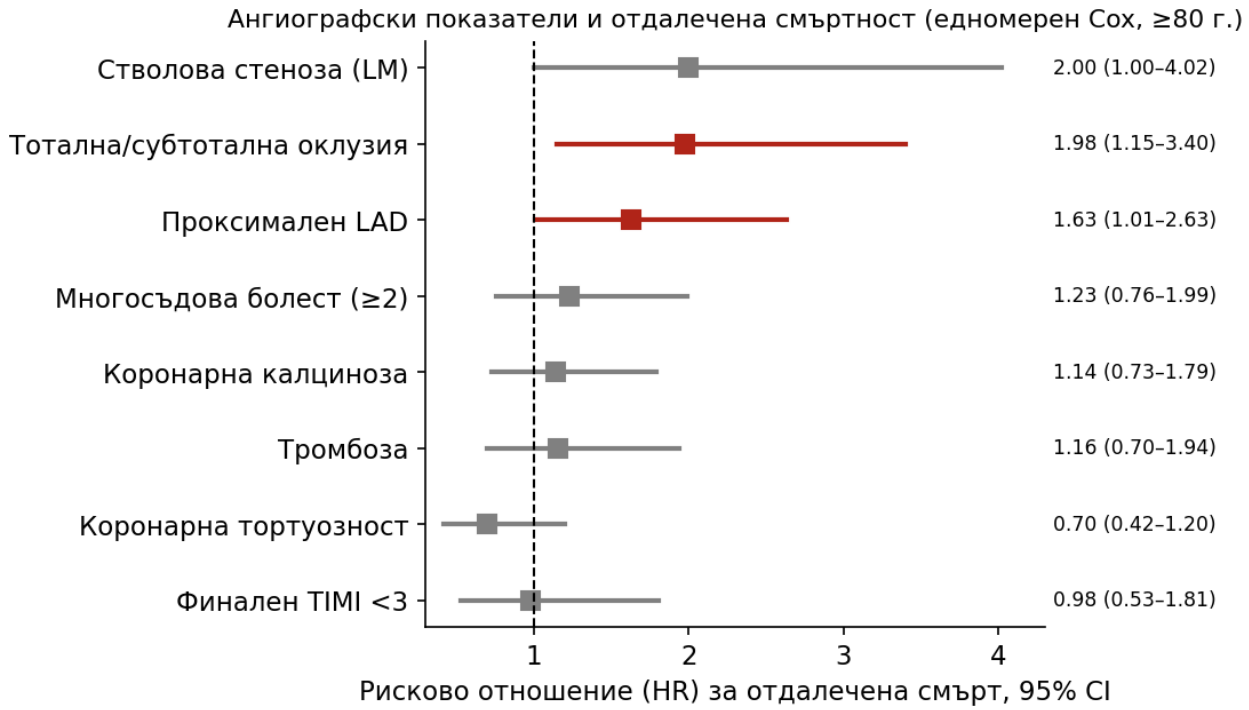
Пациентите с феморален достъп показват тенденция към по-ниска преживяемост, която не достига статистическа значимост (log-rank p=0.087). Тенденцията отразява по-неблагоприятния съдов и общ статус на пациентите, при които радиалният достъп е бил технически невъзможен.

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.

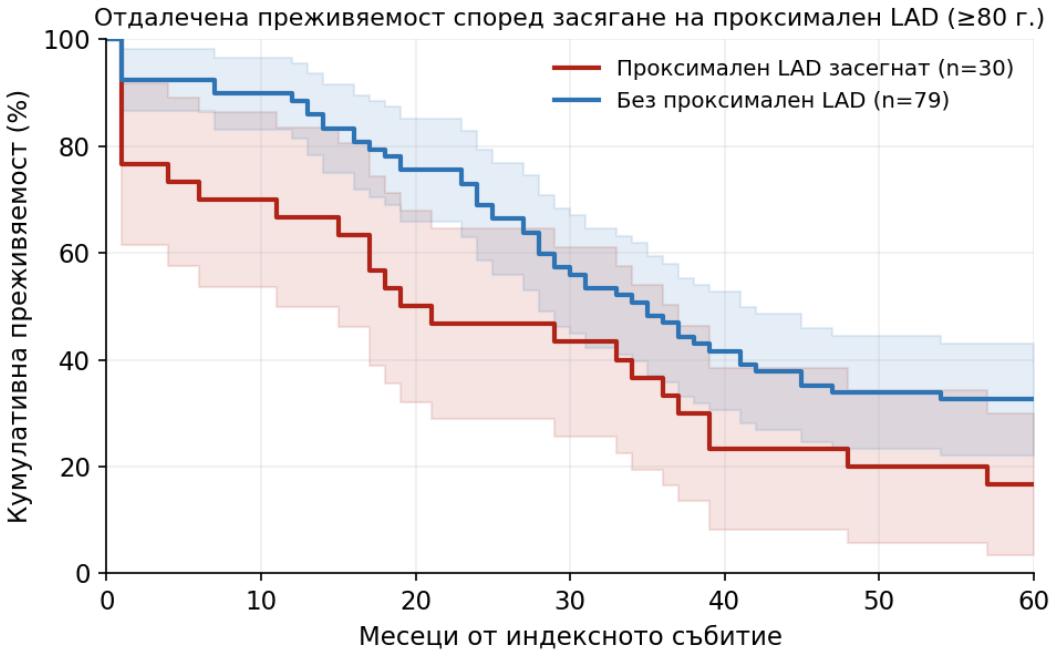
Таблица 36. Ангиографски показатели и риск от отдалечена смърт (едномерен Cox, ≥80 г.).

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



Фигура 35. Едномерни рискови отношения на ангиографските показатели за отдалечена смърт.

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).



Фигура 36. Отдалечена преживяемост според засягане на проксималния LAD (≥80 г.).

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.

Обобщение

Процедурно-ангиографският анализ дава последователна картина. Първо, при веднъж предприета реваскуларизация обемът и пълнотата на интервенцията при пациентите над 80 години са сходни с тези при по-младите — възрастта променя предимно избора на съдов достъп (по-често феморален). Второ, ангиографски много възрастните имат по-предизвикателна анатомия (значително повече тортуозност и калциноза, повече предилатация), но не и по-напреднала по разпространение болест, а финалната честота на успешна реперфузия (TIMI 3) е съпоставима — потвърждение, че опитен екип се справя с трудната анатомия. Трето, стратегията на реваскуларизация закономерно следва клиничната индикация — сигурно стентиране при STEMI спрямо по-често балонна дилатация при синдромите без ST-елевация. И четвърто, най-

важно за прогнозата: количествените процедурни показатели и белезите на техническата сложност не определят отдалечената преживяемост, докато показателите на застрашения миокард — проксимален LAD, тотална оклузия, стволова стеноза — я утежняват. Този резултат хармонира с водещата теза на разработката: съдбата на много възрастния пациент се решава от обема застрашен и увреден миокард и от интегралния му функционален статус, а не от техническите детайли на самата интервенция.

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

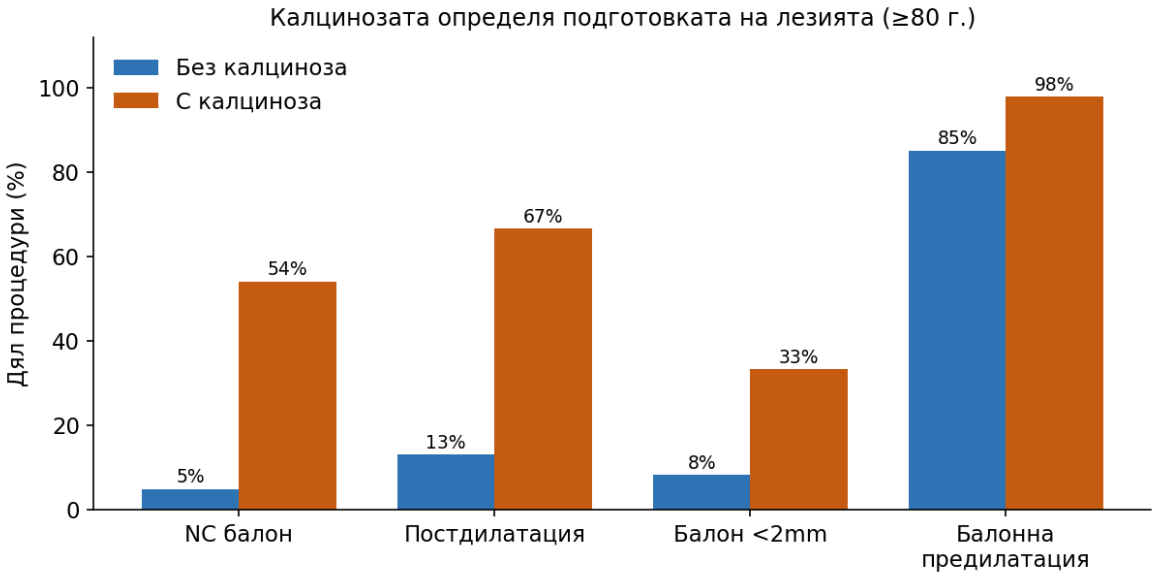
Коронарната калциноза се очертава като най-мощният единичен фактор, определящ техниката на интервенцията. Наличието на калциноза увеличава драматично нуждата от модификация и подготовка на лезията: некомплайънтен (NC) балон е използван при 54% от калцираните лезии срещу едва 5% при некалцираните (OR 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.

Таблица 37. Калциноза и техника на интервенцията (пациенти над 80 години).

Показател	Без калциноза (n=61)	С калциноза (n=48)	OR	p
NC балон, %	5%	54%	22.9	**<0.001**
Постдилатация, %	13%	67%	13.3	**<0.001**
Балон <2.0 mm, %	8%	33%	5.6	**0.001**
Балонна предилатация, %	85%	98%	8.1	**0.040**

Таблица 37б. Калциноза и количествени показатели на процедурата.

Показател (медиана)	Без калциноза	С калциноза	p
Брой балони	1	2	**<0.001**
Процедурно време, min	40	60	**<0.001**
Контраст, ml	130	160	**<0.001**
Брой стентове	1	1	0.53



Фигура 37. Влияние на калцинозата върху техниката на подготовка на лезията.

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).

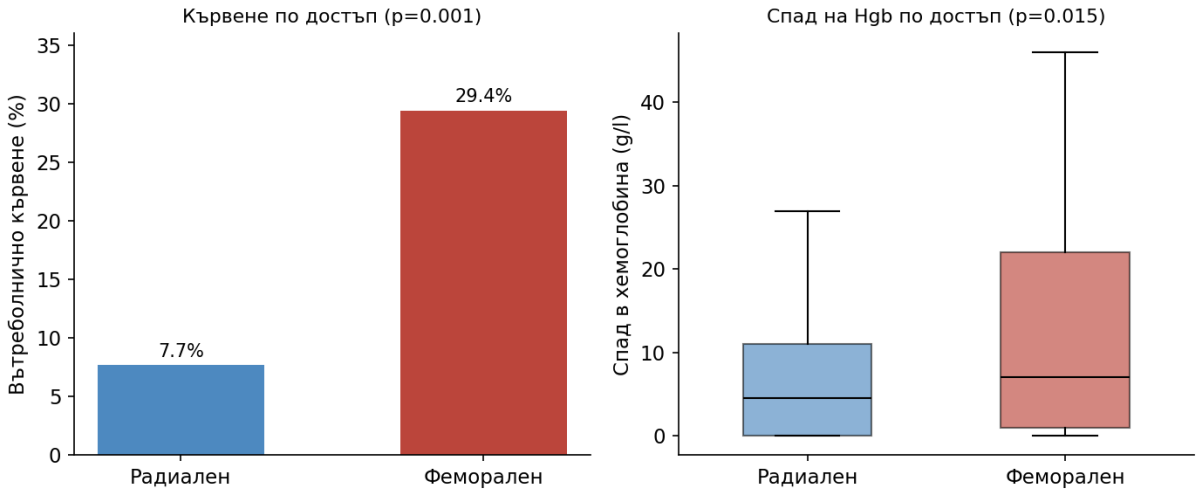
Показател	Отсъства	Налична	p
Коронарна тортуозност (налична спрямо отсъства)			
Процедурно време, min	45	50	**0.014**
Брой балони	1	2	**0.021**
Контраст, ml	140	160	0.061
Многосъдова болест (≥2 съда спрямо едносъдова)			
Процедурно време, min	40	50	**0.002**
Контраст, ml	120	150	**0.029**
Брой стентове	1	1	0.46

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			
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			
Вътреболнично кървене, %	13.0%	28.0%	0.074



Фигура 38. Съдов достъп, вътреболнично кървене и спад в хемоглобина (цяла кохорта).

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.

Обобщение

Анализът на взаимовръзките между процедурните и ангиографските характеристики очертава клинично последователна картина на това как анатомията определя техниката и нейните последствия. Калцинозата е водещият фактор на процедурната сложност — тя многократно увеличава нуждата от подготовка на лезията (NC балон, постдилатация, малки балони, повече балони), удължава процедурата и увеличава контраста, без да променя стентовия товар. Тортуозността и многосъдовата болест допълнително натоварват процедурата откъм време и контраст. Изборът на съдов достъп има

пряко отражение върху безопасността — феморалният достъп се свързва с повече кървене и по-голям спад в хемоглобина, което подчертава предимството на радиалния подход при тази високорискова за кръвоизливи популация. Тези зависимости имат и практическа стойност: те очертават профила на технически най-взискателния пациент над 80 години — с калцирана, извита, многосъдова анатомия — при когото са особено важни адекватната подготовка на лезията, разумното дозиране на контраста и предпочитането на радиалния достъп, когато е осъществим.

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.

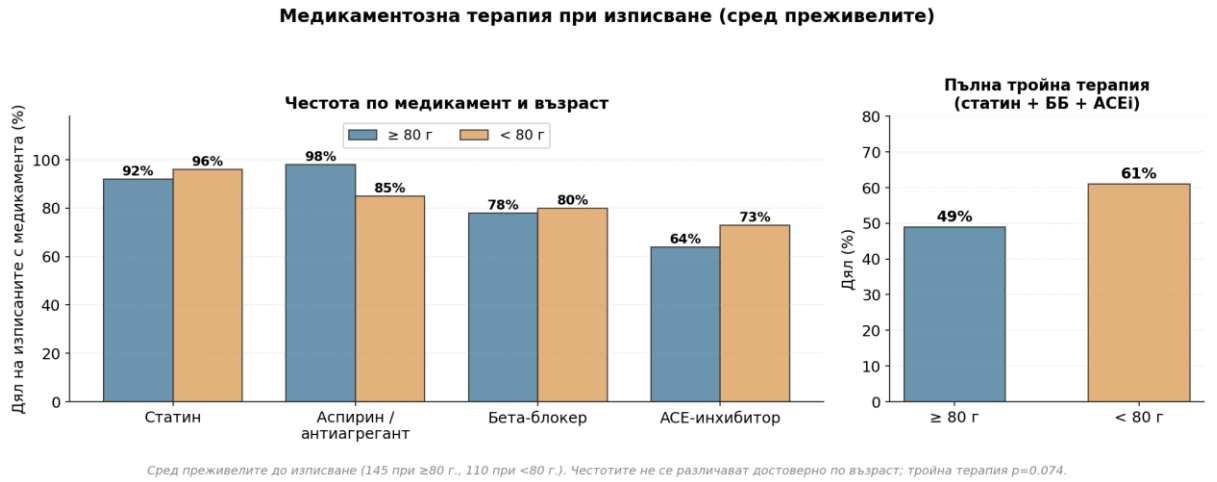
Честота на медикаментозната терапия при изписване

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



Фигура 39. Честота на медикаментозната терапия при изписване по клас и възрастова група (ляво) и дял на пълната тройна терапия (дясно) сред преживелите.

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**
ACE-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**



Фигура 40. Медикаментозна терапия при постъпване спрямо изписване при пациентите над 80 години. Острият коронарен синдром задейства рязко интензифициране на вторичната профилактика.

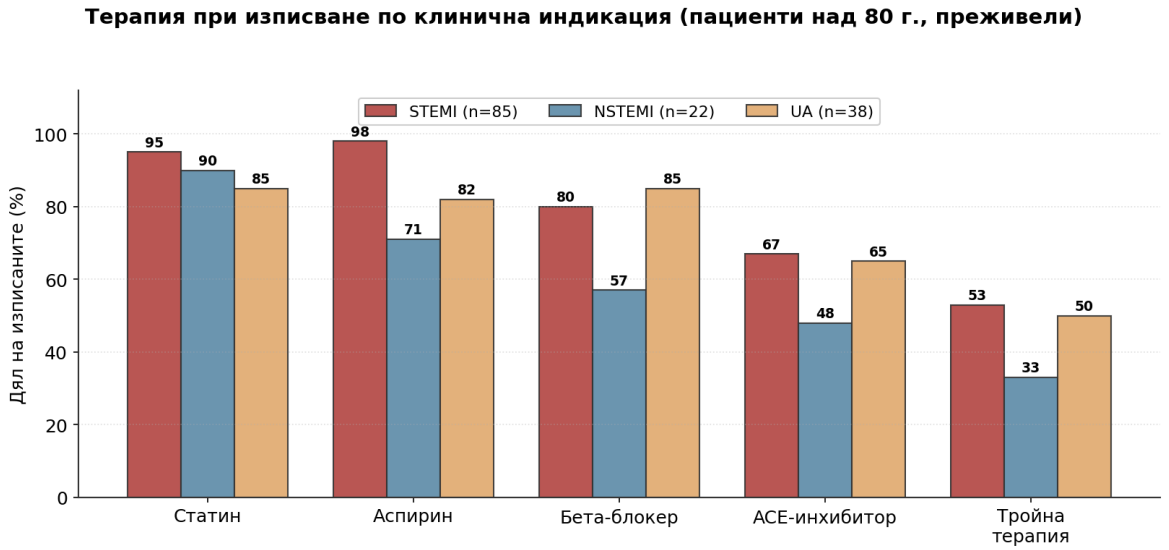
Медикаментозна терапия по клинична индикация

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 ACE-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



NSTEMI пациентите получават по-непълна терапия (значимо по-малко аспирин, p<0.001; и бета-блокер, p=0.038). Малки подгрупи.

Фигура 41. Честота на медикаментозната терапия при изписване по клинична индикация сред преживелите пациенти над 80 години.

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.

Таблица 43. Изписна терапия и отдалечена смъртност сред преживелите (едномерно).

Медикамент	≥ 80 г — OR (p)	< 80 г — OR (p)
Статин	0.60 (0.73)	силна асоциация* (0.018)
Бета-блокер	0.96 (1.00)	0.33 (0.027)
ACE-инхибитор	0.56 (0.23)	0.72 (0.51)
Аспирин	1.13 (1.00)	0.07 (0.004)

Обобщение

Анализът на изписната терапия дава като цяло благоприятна картина: преживелите много възрастни пациенти се изписват с медикаментозна вторична профилактика, съответстваща на препоръките, без изразен риск-лечебен парадокс спрямо по-младите — находка, която говори за добра практика в специализирания център. Съпоставката на терапията при постъпване спрямо изписване показва рязко и високо достоверно интензифициране на вторичната профилактика след острия коронарен синдром (например статин от около 22% на 92%, аспирин от 30% на 90% при много възрастните), еднакво изразено в двете възрастови групи — допълнителен аргумент срещу възрастовия риск-лечебен парадокс. Умерен резерв за подобрение остава при пълнотата на тройната терапия и при приложението на инхибитор на ренин-ангиотензиновата система. Връзката на изписните медикаменти с отдалечената смъртност не може да бъде оценена надеждно на едномерно ниво поради обърквane по индикация, конкуриращи рискове и малки подгрупи — при много възрастните сигналът се губи, но това не поставя под съмнение ефективността на терапията. За целите на прогностичното моделиране изписните медикаменти следва да се третират като маркери на годност за лечение, а не като самостоятелни защитни предиктори.

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

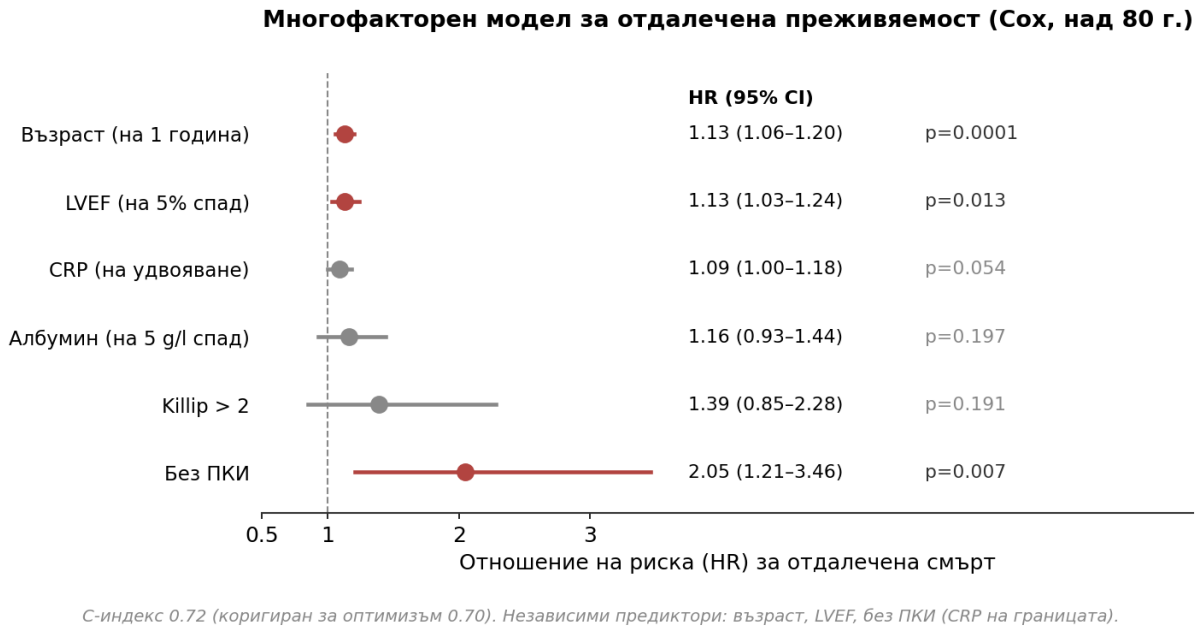
Моделът за вътреболнична смъртност е ограничен от малкия брой събития (29 при 162 анализирани пациенти), поради което включва само три предиктора. И трите допринасят самостоятелно: по-високият GRACE скор (OR 1.22 на всеки 10 точки), по-ниската левокамерна функция (OR 1.26 на всеки 5% спад) и липсата 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.

Таблица 44. Модел за вътреболнична смъртност (логистична регресия, над 80 г.; n=162, 29 събития).

Предиктор	OR (95% CI)	p
GRACE скор (на 10 точки)	1.22 (1.09–1.36)	<0.001
LVEF (на 5% спад)	1.26 (1.03–1.55)	0.028
Без ПКИ (спрямо с ПКИ)	4.58 (1.63–12.89)	0.004

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.



Фигура 42. Многофакторен модел на Cox за отдалечената смъртност при пациентите над 80 години (отношения на риска с 95% доверителни интервали). Червено — статистически значими предиктори.

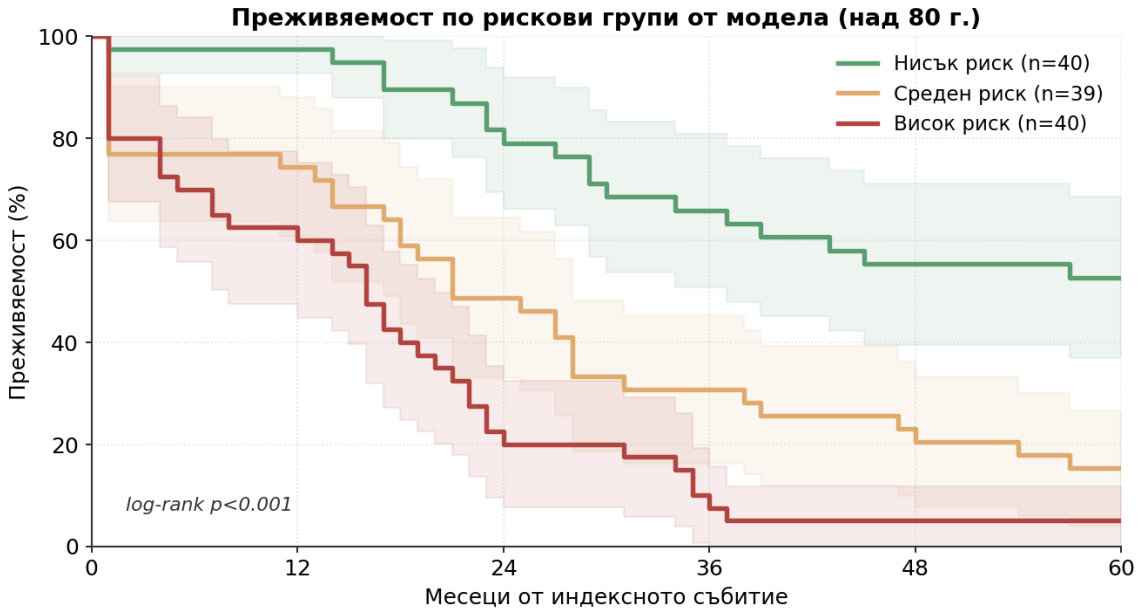
Рискова стратификация

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.

Таблица 45. Преживяемост по рискови групи от модела (пациенти над 80 г.).

Рискова група	Медиана (мес.)	1-год.	3-год.	5-год.
Нисък риск (n=40)	не е достигната	98%	66%	53%
Среден риск (n=39)	21	74%	31%	15%
Висок риск (n=40)	16	60%	8%	5%



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

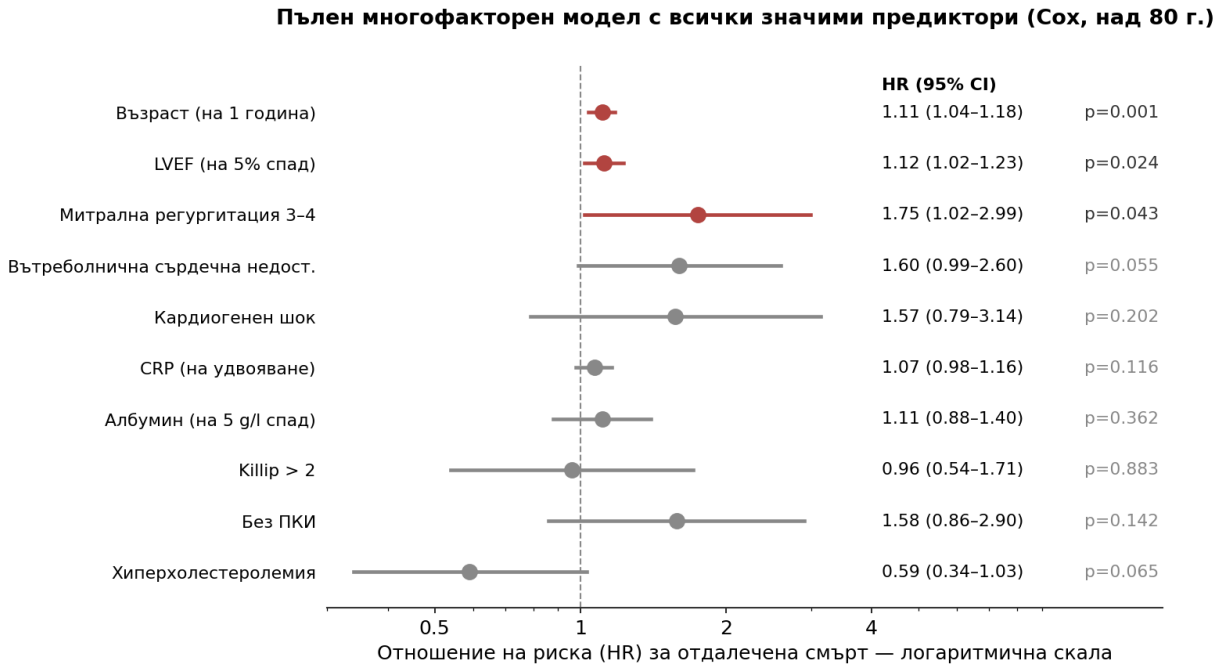
Фигура 43. Криви на преживяемост по Kaplan–Meier за трите рискови групи, дефинирани от многофакторния модел.

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.



Фигура 44. Пълен многофакторен модел на Cox с всички значими предиктори при пациентите над 80 години. Червено — значим неблагоприятен предиктор; сиво — незначим след коригиране.

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 ($p\approx0.09$). 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.

Таблица 46. Придружаващи заболявания и коморбиден товар спрямо отдалечената преживяемост (над 80 г.).

Показател	Оценка	p
Отделни заболявания (диабет, ХБН, инсулт, ПАБ, белодробна болест, рак, ПМ, прекаран МИ)	всички незначими	>0.10
Коморбиден товар (на +1 заболяване)	HR 1.11	0.094
≥ 3 заболявания (5-год. 16% срещу 31%)	—	0.092
Коморбиден товар, добавен към модела	HR 1.06	0.417

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.

Обобщение

Разработеният многофакторен рисков модел за пациентите над 80 години постига добра и вътрешно валидирана дискриминация (C-индекс 0.70 за парсимониозния и 0.72 за пълния отдалечен модел, AUC 0.82 за вътреболничната прогноза) и разделя пациентите в клинично значими рискови групи с петгодишна преживяемост от 53% до 5%. Самостоятелни изходни предиктори на отдалечената прогноза са възрастта и левокамерната функция, с добавена роля на значимата митрална регургитация в пълния модел и гранична — на CRP, докато албуминът, класът по Killip и другите хемодинамични маркери носят информация, споделена с останалите показатели. Проведената реваскуларизация запазва независима връзка с изхода в парсимониозния модел, но я губи при пълно коригиране за тежестта — нагледно потвърждение, че тази връзка отразява подбора на пациентите, а не самостоятелен ефект, и следва да се тълкува предпазливо в светлината на рандомизираните данни. За практическа употреба се предпочита по-простият модел; пълният е ценен за разбирането на самостоятелните връзки. Моделът предоставя практичен инструмент за рискова стратификация в тази популация, при отчитане на посочените ограничения.

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

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).

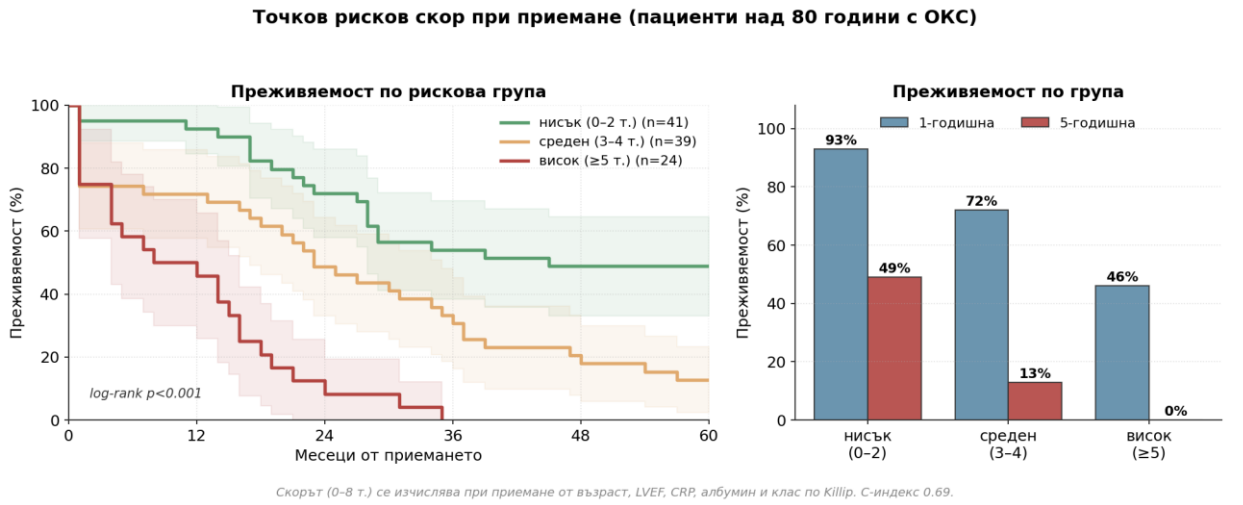
Показател	Категория	Точки
Възраст		
Възраст	80–84 години	0
Възраст	85–89 години	2
Възраст	≥ 90 години	3
Левокамерна функция (LVEF)		
LVEF	≥ 50%	0
LVEF	40–49%	1
LVEF	< 40%	2
Лабораторни и клинични показатели		
С-реактивен протеин	> 10 mg/l	1
Албумин	< 37 g/l	1

Клас по Killip	> 2 (III–IV)	1

Рискови групи и прогноза

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

Рискова група	Точки	1-годишна	3-годишна	5-годишна	Медиана (мес.)
Нисък риск	0–2	93%	54%	49%	45
Среден риск	3–4	72%	31%	13%	23
Висок риск	≥ 5	46%	0%	0%	12

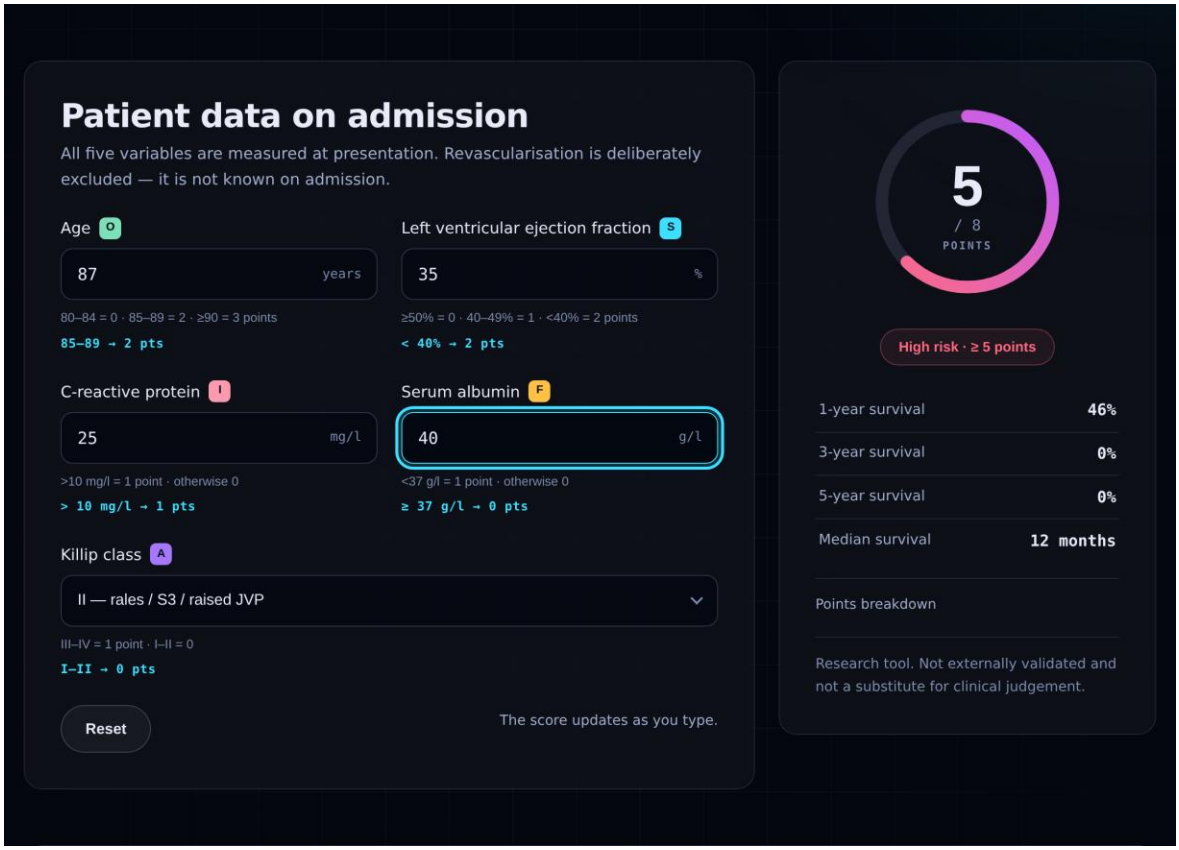


Фигура 45. Преживяемост по рискови групи на скора SOFIA-ACS (ляво) и едно- и петгодишна преживяемост по група (дясно).

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 (Фигура 46): 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.



Фигура 46. Онлайн калкулатор на скора SOFIA-ACS. Илюстриран е примерът от текста (87 г., LVEF 35%, CRP 25 mg/l, албумин 40 g/l, клас по Killip II → 5 точки, висок риск, медиана на преживяемост 12 месеца).

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 | 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:

$$LP = 0.676 \cdot (\text{възраст } 85–89) + 1.215 \cdot (\text{възраст} \geq 90) + 0.187 \cdot (\text{LVEF } 40–49\%) + 0.635 \cdot (\text{LVEF} < 40\%) + 0.521 \cdot (\text{CRP} > 10) + 0.410 \cdot (\text{албумин} < 37) + 0.450 \cdot (\text{Killip} > 2)$$

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.

Изход	GRACE самостоятелно	Нов модел самостоятелно	GRACE + нов модел	Добавена стойност
Отдалечена смъртност (C-индекс)	0.56	0.70	0.69	+0.13
Вътреболнична смъртност (AUC)	0.72	—	0.76	+0.04

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.

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.

Обобщение

Обобщено, клиничната изява при постъпване се определя от два взаимодействащи фактора. Възрастта над 80 години измества картината към по-обеднена типична симптоматика при обективно по-тежко състояние — по-висока честота на предсърдно мъждене, по-тежка сърдечна недостатъчност и по-нестабилна хемодинамика — профил, който отразява намаления физиологичен резерв и предвещава по-неблагоприятен изход. Типът на ОКС на свой ред разграничава два фенотипа: STEMI с изразена симпатикова активация и риск от помпена недостатъчност, и NSTEMI/нестабилна ангина с доминиране на ритъмни нарушения на фона на по-възрастен и коморбиден пациент. Тези находки обосновават по-нисък праг на клинично подозрение при много възрастните и подготвят почвата за следващите анализи, в които установената още при постъпване тежест на изявата ще бъде включена като ключов предиктор в модела за вътреболнична и отдалечена прогноза.

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.

Обобщение

Обобщено, профилът на рисковите фактори следва два независими модела. Възрастовата ос се определя от натрупването на хипертония и дислипидемия и от изразения дефицит на активни пушачи — модел, отразяващ едновременно кумулативния характер на хроничните рискови фактори и ефекта на преживяемостта. Оста на типа ОКС отделя NSTEMI/нестабилната ангина като синдром на установената хронична коронарна болест, устойчиво и в рамките на групата над 80 години. Съпоставими по възраст останаха редица традиционни рискови фактори, което подкрепя разбирането за възрастта като самостоятелен детерминант, а не като заместител на конвенционалния рисков товар — извод, който насочва подбора на предиктори за последващото многофакторно моделиране.

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.

Обобщение

Коморбидният профил при пациентите с ОКС се определя от възрастовата, а не от ОКС-ориентираната ос. Много възрастните носят чувствително по-тежко бреме на извънсърдечна патология — водено от хроничната бъбречна болест, когнитивните нарушения и онкологичните заболявания — докато типът на ОКС не разграничава коморбидностите. Този модел на гериатрична мултиморбидност стеснява терапевтичния прозорец, въвежда конкуриращи рискове и идентифицира хроничната бъбречна болест като ключов кандидат-предиктор за прогнозата, като същевременно затвърждава разбирането за възрастта над 80 години като интегрален израз на натрупана патология и намален физиологичен резерв.

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).

Клинично значение

Практическите изводи са няколко. Първо, равнопоставеността в предлагането на реваскуларизация на двата пола, наблюдавана в центъра, следва да се поддържа като стандарт — възрастта и полът не бива да бъдат основание за отказ от инвазивна стратегия при подходящите пациенти. Второ, по-тежкото остро протичане при мъжете над 80 години налага особено внимание в острата фаза, но не бива да поражда терапевтичен нихилизъм при жените, чиято отдалечена прогноза е идентична. Трето, при прогностичната оценка и моделиране полът не следва да се третира като независим детерминант на отдалечения изход при много възрастните — фокусът остава върху интегралното функционално състояние на пациента.

Обобщение

Половият анализ при много възрастните разкрива картина, различна от класическата: жените вече преобладават, лекуват се равнопоставено с мъжете и имат по-ниска вътреболнична смъртност, обусловена от по-лекото им остро протичане. В отдалечения период половата разлика изчезва напълно и полът

няма самостоятелна прогностична стойност. Тези находки опровергават автоматичното пренасяне на класическия „женски“ рисков профил върху най-възрастните и потвърждават, че дългосрочната прогноза при октогенарианите се определя от интегралния им функционален товар, а не от пола.

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.

Клинично значение

От практическа гледна точка CRP притежава важни предимства — това е евтин, широко достъпен и рутинно измерван показател, който при много възрастния пациент с ОКС може да послужи като допълнителен инструмент за ранна рискова стратификация. Повишената стойност при постъпване следва

да насочва вниманието към пациент с висок риск от неблагоприятен ранен и отдалечен изход. Същевременно CRP не бива да се тълкува изолирано: високата стойност често съпътства тежко изходно състояние и следва да се разглежда в клиничния контекст, а не като самостоятелна терапевтична цел. За целите на прогностичното моделиране CRP заслужава място сред кандидат-предикторите, и то като логаритмуван непрекъснат показател, който съхранява градуирания характер на връзката.

Обобщение

С-реактивният протеин се очерта като устойчив, градуиран предиктор на вътреболничната и отдалечената смъртност при много възрастните пациенти с ОКС, при отсъствие на прогностична стойност при по-младите. Тази възрастова диференциация е в съответствие с общата закономерност за водещата роля на кумулативния хроничен товар при много възрастните, чийто възпалителен компонент CRP отразява. За разлика от хемоглобина, прогностичният сигнал на CRP е достатъчно силен, за да се запази и при дихотомизиране, а величината му съвпада с обобщените данни от литературата. Част от прогностичната стойност на показателя обаче произтича от асоциацията му с общата тежест на състоянието, което налага многофакторен анализ за потвърждаване на самостоятелния му принос. Тези находки подкрепят включването на CRP като непрекъснат кандидат-предиктор в модела за пациентите над 80 години.

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).

Клинично значение

Находките имат конкретни клинични и методологични следствия. Изходният хемоглобин заслужава място сред кандидат-предикторите за многофакторния модел, и то като непрекъснат показател. От клинична гледна точка анемията при много възрастния пациент с ОКС изисква активно издирване на причината и особено внимателен подбор на антитромботичната стратегия, тъй като тя едновременно повишава исхемичния риск и сигнализира за повишен хеморагичен риск. Наличието на анемия следователно е не само прогностичен маркер, но и фактор, който пряко влияе върху терапевтичните решения в тази популация.

Обобщение

Хемоглобинът се очертава като клинично значим прогностичен показател при много възрастните пациенти с ОКС, но с важната особеност, че връзката му със смъртността е градуирана, а не прагова. Затова непрекъснатият показател запазва прогностична достоверност, която се губи при дихотомизиране до анемия — наблюдение, което определя начина на включване на хемоглобина в модела. Много възрастните постъпват с по-неблагоприятен хематологичен статус, а острият спад на хемоглобина, подобно на острото бъбречно увреждане, изглежда по-значим при по-младите. Тези находки затвърждават общата закономерност за водещата роля на изходния хроничен статус при много възрастните и насочват към включване на изходния хемоглобин като непрекъснат кандидат-предиктор.

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.

Обобщение

Анализът на бъбречната функция показа, че много възрастните пациенти постъпват с изходно значително по-увредена бъбречна функция, докато честотата на острото бъбречно увреждане не зависи от възрастта. Прогностичната роля на острото бъбречно увреждане е силно възрастово зависима — то е мощен предиктор на ранната и късната смъртност при по-младите пациенти, но губи прогностична стойност при много възрастните, при които тази роля се поема от изходната хронична бъбречна функция. Този модел на затихване е в съответствие с публикуваните данни и подчертава, че при пациентите над 80 години прогнозата се определя от кумулативния

хроничен товар, а не от отделните остри събития — извод с пряко значение за подбора на бъбречния предиктор в многофакторния модел.

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.

Обобщение

Сред ехокардиографските показатели левокамерната систолна функция се откроява като най-силния прогностичен маркер при много възрастните с ОКС, запазвайки добра дискриминация за отдалечената смъртност (AUC 0.74) с ясно градуиран ефект и над шесткратно повишен риск при намалена функция под 40%. За разлика от исхемичния скор GRACE, LVEF „оцелява“ като предиктор именно защото отразява кумулативния миокарден резерв, а не само острото събитие — с което се нарежда сред маркерите на хроничния товар, определящи прогнозата в тази възрастова група. Значимата митрална регургитация очертава неблагоприятна, но подмощностна тенденция, съответстваща на литературата, а белодробната хипертония възпроизвежда възрастово зависимото обезсилване на вторичните хемодинамични маркери.

Изводът за модела е недвусмислен: левокамерната функция е водещ ехокардиографски кандидат-предиктор за отдалечената прогноза при пациентите над 80 години.

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.

Обобщение

GRACE се потвърждава като валиден инструмент за вътреболничната рискова стратификация при остър коронарен синдром независимо от възрастта, включително при много възрастните (AUC 0.74; в литературата C-статистика до 0.86). За отдалечената прогноза обаче скорът се проваля при пациентите над 80 години — дискриминацията му пада до нивото на случайността, тъй като дългосрочният изход в тази група се определя от крехкост и не-сърдечна коморбидност, а не от острата исхемия. Тази празнина се запълва от показатели на общия товар: CRP превъзхожда GRACE за отдалечения изход и го подобрява при добавяне, в пълна аналогия с доказания принос на крехкостта. Изводът за модела е ясно очертан — GRACE като основа за вътреболничната прогноза, допълнен с маркери на хроничния и възпалителен товар за отдалечената.

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.

Обобщение

Анализът на преживяемостта потвърди тежката прогноза на пациентите над 80 години в двата времеви хоризонта. Наблюдаваната голяма разлика в преживяемостта в полза на ПКИ е силно повлияна от обяснимия по индикация подбор и — както показва рандомизираното проучване SENIOR-RITA — не отразява самостоятелен ефект на инвазивната стратегия върху смъртността при NSTEMI, макар тя да намалява повторните инфаркти и реваскуларизации. Реваскуларизацията остава ценна при подходящо подбрани пациенти и при STEMI, но решението трябва да е индивидуализирано и водено от крехкостта, а не от възрастта. Видът на острата изява не влияе на отдалечената преживяемост. Тези изводи определят и подхода към модела, в който лечебните променливи не могат да служат като наивни предиктори.

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.

Клинично значение

Практическите следствия са ясни. Възрастта сама по себе си не бива да бъде основание за отказ от реваскуларизация. При STEMI първичната ПКИ остава показана независимо от възрастта. При NSTEMI и нестабилна стенокардия инвазивната стратегия заслужава активно обсъждане при подходящите — не тежко крехки — много възрастни пациенти, с реалистично отчитане на

очакваната полза (предимно намаляване на исхемичните събития) и на съпътстващите рискове. Решението следва да бъде споделено с пациента и близките и съобразено с целите на лечението.

Обобщение

Анализът на реваскуларизацията по клинична индикация уточнява и балансира извода за ефекта ѝ при много възрастните. Наблюдаваната разлика в преживяемостта в полза на ПКИ е частично надценена поради обяснимия по индикация подбор — най-ясно изразен при крайно селектираната група STEMI без реперфузия. Същевременно реваскуларизацията носи реална клинична полза: животоспасяваща при STEMI и подкрепена от рандомизираните данни при NSTEMI, където връзката се запазва и след коригиране за тежестта. Определящ за ползата е подборът на пациентите според крехкостта, а не възрастта, което поставя индивидуализираната преценка в центъра на поведението.

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-съществото 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

ползa, 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 милилитрите 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.

Клинично значение

Практическите следствия допълват препоръките от предходните глави. Първо, при много възрастните радиалният достъп следва да остане предпочитан винаги, когато е технически осъществим, заради доказаната полза за намаляване на кръвоизливите и съдовите усложнения. Второ, стратегията на реваскуларизация трябва да се адаптира към клиничната индикация и патоанатомията, а не към възрастта — сигурно стентиране на виновника при STEMI и обмислено, физиологично насочено поведение при синдромите без ST-елевация. Трето, при подходящите много възрастни пациенти с многосъдова болест пълната реваскуларизация заслужава активно обмисляне, в съответствие с данните от FIRE. И накрая, тъй като процедурните детайли не определят отдалечената прогноза, усилията следва да се насочат към безопасността на процедурата и към управлението на интегралния рисков профил на пациента, а не към технически максимализъм.

Обобщение

Процедурният анализ показва, че реваскуларизацията при пациентите над 80 години се провежда със сходен обем и пълнота като при по-младите, различавайки се основно по по-честото прибягване до феморален достъп поради анатомични ограничения. Стратегията закономерно следва клиничната индикация — сигурно стентиране при STEMI спрямо по-често балонна дилатация при синдромите без ST-елевация. По-пълната реваскуларизация се свързва с по-добра прогноза, в съгласие с рандомизираните данни от FIRE, макар връзката да е повлияна от подбора. Определящо е обаче заключението, че процедурните показатели сами по себе си не определят отдалечената

преживяемост — техническото качество на интервенцията е високо и хомогенно, а дългосрочната съдба на много възрастния пациент се решава от неговия интегрален функционален и хроничен статус, а не от процедурните детайли. Този извод затвърждава централната теза на разработката и същевременно подчертава, че приоритет на самата процедура трябва да бъде безопасността.

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.

Клинично значение

Обединени, тези зависимости очертават профила на технически най-взискателния пациент над 80 години — с калцирана, извита и многосъдова коронарна анатомия — и извеждат конкретни практически приоритети при

него. Първо, адекватна оценка и подготовка на калцирания съд (при нужда с ротационна атеректомия или интраваскуларна литотрипсия), за да се осигури пълноценно разгъване на стента. Второ, съзнателно минимизиране на контрастната материя предвид високия риск от бъбречно увреждане, включително чрез етапна реваскуларизация. Трето, предпочитане на радиалния достъп заради доказаното намаляване на кръвоизливите — от особено значение при тази високорискова за кървене популация. Тези мерки насочват вниманието към безопасността и качеството на процедурата — единствените процедурни аспекти, които, за разлика от техническите детайли на самото стентиране, имат реално отражение върху изхода.

Обобщение

Взаимовръзките между процедурните и ангиографските характеристики разкриват клинично последователна логика: калцинозата определя интензивността на подготовката на лезията (но не и стентовия товар), сложната анатомия увеличава контрастното натоварване, а изборът на съдов достъп се отразява пряко върху риска от кървене и върху хемоглобина. Тези зависимости имат ясна опора в съвременните доказателства — от модификацията на калция до предимството на радиалния достъп — и очертават практическите приоритети при технически взискателния много възрастен пациент: подготовка на калция, минимизиране на контраста и радиален достъп. Така анализът допълва основната теза на разработката, като показва, че значимите за изхода процедурни решения са тези, които засягат безопасността и пълноценността на реваскуларизацията, а не самите технически детайли на стентирането.

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.

Клинично значение

Находките имат ясни практически следствия. Първо, добрата медикаментозна практика при много възрастните следва да се поддържа, с акцент върху пълнотата на тройната терапия. Второ, недолекуването при NSTEMI е конкретна цел — при тези пациенти вторичната профилактика заслужава същото внимание, както при STEMI, тъй като рискът им е съпоставим или по-висок. Трето, при интерпретацията на прогностичните данни и при изграждането на модела изписните медикаменти трябва да се разглеждат като маркери на клинично състояние и годност за лечение, а не като директни детерминанти на изхода.

Обобщение

Анализът на изписната терапия очертава като цяло благоприятна картина — преживелите много възрастни пациенти получават вторична профилактика, съответстваща на препоръките, без изразен възрастов риск-лечебен парадокс. Съпоставката постъпване–изписване показа рязко и възрастово-независимо интензифициране на терапията след събитието, което допълнително опровергава наличието на такъв парадокс, но и подчертава ниската изходна профилактика преди него. Вътре в кохортата обаче пациентите с NSTEMI са системно по-слабо лекувани от тези със STEMI, което възпроизвежда класическия риск-лечебен парадокс и представлява конкретна цел за подобрение. Връзката между терапията и смъртността не подлежи на надеждна едномерна оценка поради обърквane по индикация и конкуриращи рискове — обстоятелство, което не поставя под съмнение ефективността на терапията, но налага внимателно третиране на медикаментозните променливи в прогностичния модел.

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.

Клинично значение

Въпреки посочените ограничения, моделът и скорът имат ясна практическа насоченост. Те предоставят на клиницист обективна основа за реалистична оценка на отдалечената прогноза при много възрастния пациент с остър коронарен синдром — оценка, която е особено ценна при обсъждането на целите на лечението с пациента и близките и при преценката на съотношението полза/риск от инвазивно поведение. Като отчита едновременно сърдечния резерв, възпалението и крехкостта, скорът измества фокуса от възрастта сама по себе си към интегралното състояние на пациента, което е в основата на съвременния, индивидуализиран подход към много възрастните.

Обобщение

Разработените многофакторен модел и точков скор постигат добра, вътрешно валидирана дискриминация и разделят пациентите над 80 години в клинично значими рискови групи. Те формализират основния извод на проучването — че отдалечената прогноза в тази възраст се определя от интегралния функционален и хроничен товар (възраст, левокамерна функция, възпаление), а не от отделни диагнози или остри събития. Поведението на реваскуларизацията в модела потвърждава, че връзката ѝ с изхода е доминирана от подбора на пациентите. Скорът запълва празнината, оставена от GRACE за отдалечената прогноза при много възрастните, и въвежда

крехкостно измерение, но — като всеки нов прогностичен инструмент — изисква външна валидация преди клинично приложение.

VII. ИЗВОДИ

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:

Прогноза и възрастова разлика

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.

Детерминанти на отдалечената прогноза

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.

Остри и хронични маркери

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.

GRACE и придружаващи заболявания

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.

Клинична изява и реваскуларизация

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 в кохортата разлика надценява ефекта на процедурата поради обяснимия по индикация подбор — при коригиране за тежестта тя отслабва, а при STEMI неинтервенираната група се състои от крайно селектирани катастрофални постъпвания. Това обаче не означава липса на полза: при STEMI първичната ПКИ е утвърден животоспасяващ стандарт, а при

NSTEMI/нестабилна стенокардия връзката се запазва достоверна и след коригиране за възраст, левокамерна функция и CRP (HR 2.38), в съответствие с рандомизираните данни (After Eighty), подкрепящи инвазивната стратегия при много възрастните. Реваскуларизацията носи реална клинична полза при подходящо подбрани пациенти; дискусията е за размера ѝ и за правилния подбор, а не за това дали изобщо помага.

Процедурни и ангиографски характеристики

11. Веднъж предприета, реваскуларизацията при пациентите над 80 години е със сходен обем и пълнота като при по-младите — процедурно време, брой и обща дължина на стентовете не се различават достоверно; напредналата възраст променя предимно избора на съдов достъп (феморален при 17.7% срещу 7.8%), без систематично по-ограничена процедура.

12. Много възрастните имат технически по-предизвикателна коронарна анатомия — значително по-често коронарна тортуозност (26.6% срещу 6.1%) и калциноза (44% срещу 16.5%) с по-честа нужда от предилатация — но не по-разпространена коронарна болест, а финалната честота на успешна реперфузия (TIMI 3) е съпоставима с тази при по-младите (84% срещу 90%). Опитният екип се справя с трудната анатомия без по-лош ангиографски резултат.

13. Процедурните характеристики (съдов достъп, обем контраст, брой и дължина на стентовете) не определят самостоятелно отдалечената преживяемост. Прогностична стойност носят не белезите на техническата сложност (тортуозност, калциноза), а ангиографските маркери на застрашения миокард — засягането на проксималния LAD (независим предиктор), тоталната/субтотална оклузия и стволовата стеноза. Значение има не колко трудна е процедурата, а колко и къде е застрашеният миокард.

14. Взаимовръзките между процедурните характеристики са клинично закономерни: калцинозата е водещият фактор на процедурната сложност (многократно по-често некомплайънтен балон, постдилатация и балони с малък диаметър, повече балони, по-дълга процедура и повече контраст, но не повече стентове), а феморалният достъп се свързва с достоверно по-често вътреболнично кървене и по-голям спад в хемоглобина спрямо радиалния.

Терапия при изписване

15. Не се установява изразен възрастов риск-лечебен парадокс — преживелите до изписване много възрастни пациенти получават медикаментозна вторична профилактика съгласно препоръките. Съпоставката на терапията при постъпване спрямо изписване показва рязко и високо достоверно интензифициране на профилактиката след острия коронарен синдром (например статин от около 22% на 92%, аспирин от 30% на 90%), еднакво изразено в двете възрастови групи — допълнителен аргумент срещу възрастовия парадокс. Вътре в кохортата обаче пациентите с NSTEMI са системно по-слабо лекувани от тези със STEMI.

Полови особености

16. В групата над 80 години жените вече преобладават (55.1% срещу 43.5% при 65–79 години — „феминизация“ на популацията) и се лекуват равнопоставено с мъжете (идентичен дял проведени ПКИ, 81%). При това равнопоставено лечение мъжете имат по-висока вътреболнична смъртност (24.1% срещу 12.4%), обусловена от по-тежкото им остро протичане (повече кардиогенен шок и интубация), но тази ранна разлика изчезва в отдалечения период — петгодишната преживяемост е еднаква (24% срещу 22%), а женският пол няма самостоятелна прогностична стойност за отдалечената смъртност (HR 1.01; p=0.94).

Рисков модел и точков скор

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

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 —

разширение на основната теза на разработката към процедурното равнище.

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: показано е преобладаване на жените („феминизация“ на популацията), 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, което разширява основната теза и към половото измерение.

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 (Фигура 46), 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.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. Nat Rev Cardiol. 2011; 8: 13–28.

2. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123: 933–944.

3. World Health Organization (WHO). Top 10 causes of death. World Health Statistics, 2008, WHO, Geneva, 2008.

4. Nowossadeck E (2012) Demografi sche Alterung und Folgen für das Gesundheitswesen. In: Berlin RK-I, editor. Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes:GBE kompakt. p. 1–8.

5. Hansen W. Altern und Krankheit. In: Hansen W, editor. Medizin des Alterns und des alten Menschen. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2007. p. 10–1.

6. Aerzteblatt.de (2013) Internisten fordern mehr Forschung zu Multimorbidität. Available from: http://www.aezteblatt.de/nachrichten/49798 .

7. Boyd CM, Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? Public Health Reviews 2010; 32:451.

8. von den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, et al. Multimorbidity in general practice: prevalencem incidence, and determinants of co-occuring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol 1998; 51: 367.

9. Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis F, Ruwaard D, Satariano W, van den Bos G. Causes and consequences of comorbidity: a review. J Clin Epidemiol. 2001;54(7):661–74.

10. Beyer M, Otterbach I, Erler A, Muth C, Gensichen J, Gerlach FM. Multimorbidität in der Allgemeinpraxis Teil I: Pragmatische Defi nition, Epidemi-ologie und ersorgungsprämissen. Z Allgemeinmed. 2007;83(9):310–5.

11. Hodek J-M, Ruhe A-K, Greiner W. Assoziation zwischen Multimorbidität und Krankheitskosten – Eine systematische Übersichtsarbeit. PharmacoEconomics German Research Articles. 2010;8(1):31–46.

12. Nagl A, Witte J, Hodeck JM, Greiner W. Relationship between multimorbidity and direct healthcare costs in an advanced elderly population. Results of the PRISCUS trial. Z Gerontol Geriatr. 2012;45(2):146–54.

13. Burkhardt H. Heterogenität und Vulnerabilität älterer Patienten. In: Wehling M, Burkhardt H, editors. Arzneimitteltherapie für Ältere. Heidelberg: Springer; 2010. p. 2–8

14. Bahrmann P, Haack A, Sieber CC. Iatrogenität. Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit medizinischen Maßnahmen. Dtsch Med Wochenschr. 2012;136(22):1169–71.

15. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1974;27(7–8):387–404.

16. Diedrichs C, Bartels DB, Berger K. Methodische Herausforderungen bei der Auswahl von Erkrankungen für einen standardisierten Multimorbiditätsindex. BundesgesundheitsblatGesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2011;54(8):972–8

17. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. Eur J Gen Pract. 1996;2(2):65–70.

18. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice. Is it commonly researched? Can Fam Physician. 2005;51(2):244–5.

19. Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, et al. The European general practice research network presents a comprehensive defi nition of multimorbidity infamily medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(5):319–25.

20. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5): 373–83.

21. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm–issues and controversies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62:731–7.

22. 2010 Statistical Fact Sheet: Older Americans and Cardiovascular Diseases. American Heart Association. (Accessed April 6 2011, at http://www.americanheart.org/downloadable/heart/126081187 7868FS08OLD10.pdf).

23. Afilalo J, Karunananthan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2009;103:1616–21.

24. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. Exp Mol Pathol. 2006;80:219–27.

25. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57:M326–32.

26. Cesari M, Penninx BWJH, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59:242–8.

27. Leng SX, Xue Q-L, Tian J, Huang Y, Yeh S-H, Fried LP. Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling disabled older women: results from the Women's Health and Aging Studies I. Exp Gerontol. 2009;44:511–6.

28. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2002;162:2333–41.

29. Chin A, PawMJ, Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Kromhout D. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. J Clin Epidemiol. 1999;52:1015–21.

30. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M158–66.

31. Woods NF, Lacroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. J Am Geriatr Soc. 2005;53:1321–30.

32. Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, Harding T, Peterson ED, Alexander KP. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. J Am Geriatr Soc. 2006;54:1674–81. This is one of the first studies to prospectively measure frailty in patients with severe CVD.

33. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. J Nutr Health Aging 2008;12:29–37. This is a comprehensive review of the literature on frailty, with recommendations for use.

34. Don BR, Kaysen GA. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. Semin Dial. 2004;17(6):432–437.

35. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. JAMA. 1994;272(13):1036–1042.

36. Rajani R, Lindblom M, Dixon G, et al. Evolving trends in percutaneous coronary intervention. Br J Cardiol 2011; 18:73–76.

37. Wennberg DE, Makenka DJ, Sengupta A, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: epidemiology, clinical risk factors, and in-hospital outcomes. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Am Heart J 1999; 137: 639–645.

38. Dynina O, Vakili BA, Slater JN, et al. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary interventions in the very elderly. Catheter Cardiovasc Interv 2003; 58: 351–357.

39. Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in

7472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 723–730.

40. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, et al. Survival after coronary revascularization in the elderly. Circulation 2002; 105: 2378–2384.

41. Lefevre T, Morice MC, Eltchaninoff H, et al. One-month results of coronary stenting in patients >75 years of age. Am J Cardiol 1998; 82: 17–21.

42. Jaber WA, Lennon RJ, Mathew V, et al. Application ofevidence-based medical therapy is associated with improved outcomes after percutaneous coronary intervention and is a valid quality indicator. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1473–1478.

43. Vlaar PJ, Lennon RJ, Rihal CS, et al. Drug-eluting stents in octogenarians: early and intermediate outcome. Am Heart J 2008; 155: 680–686.

44. Rao SV, Hess CN, Dai D, Green CL, Peterson ED, Douglas PS. Temporal trends in percutaneous coronary intervention outcomes among older patients in the United States. Am Heart J. 2013;166:273-281

45. Rittger H, Hochadel M, Behrens S, et al. Interventional treatment and outcome in elderly patients with stable coronary artery disease: results from the German ALKK Registry. Herz. 2013, http://dx.doi.org/10.1007/s00059-013- 3822-2.

46. Johnman C, Mackay DF, Oldroyd KG, Pell JP. Quality of life following percutaneous coronary interventions in octogenarians: a systematic review. Heart. 2013;99:779-784

47. Shan L, Saxena A, McMahon R. A systematic review on the quality of life benefits after percutaneous coronary intervention in the elderly. Cardiology 2014; 129: 46–54.

95.Seto TB, Taira DA, Berezin R, et al. Percutaneous coronary evascularization in elderly patients: Impact on functional status and quality of life. Ann Intern Med 2000; 132: 955–958.

96.Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, et al. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. Circulation 2004; 110: 3789–3794.

48. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. JAMA. 2003;289:1117-1123

49. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA 2001; 286: 708–713.

50. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. Lancet 1998; 352: 507–551.

51. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the global registry of acute coronary events. Chest 2004;126:461–469.

52. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidthardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C . Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. Eur Heart J 2011;32:1379–1389.

53. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009—GRACE. Heart 2010;96:1095–1101

54. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D . Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. Eur Heart J 2006;27:789–795.

55. Devlin G, Gore JM, Elliott J, Wijesinghe N, Eagle KA, Avezum A, Huang W, Brieger D. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J 2008;29:1275–1282

56. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, Haaf P, Hochholzer W, Steuer S, Bassetti S, Zellweger C, Freidank H, Peter F, Campodarve I, Meune C, Mueller C. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. Am J Med 2012;125:491–498, e491.

57. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Ann Intern Med 2004;141:186–195.

58. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U . Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2873–2878.

59. Damman P., Clayton T., Wallentin L., et al; Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - IC. Heart. 2012;98:207-213.

60. Garcia D., Regan S., Crowther M., et al; Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. Chest. 2005;127:2049-2056.

61. Bagnall A.J., Goodman S.G., Fox K.A., et al; Influence of age on use of cardiac catheterization and associated outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2009;103:1530-1536.

62. Buber J., Goldenberg I., Kimron L., et al; One-year outcome following coronary angiography in elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction: real-world data from the Acute Coronary Syndromes Israeli Survey (ACSIS). Coron Artery Dis. 2013;24:102-109.

63. Birkhead J.S., Weston C.F., Chen R.; Determinants and outcomes of coronary angiography after non-ST-segment elevation myocardial infarction. A

cohort study of the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). Heart. 2009;95:1593-1599.

64. Casella G., Scorcu G., Cassin M., et al; Elderly patients with acute coronary syndromes admitted to Italian intensive cardiac care units: a Blitz-3 Registry sub-analysis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2012;13:165-174.

65. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr., Ohman EM, Rumsfeld JS, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ . Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age ≥90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. J Am Coll Cardiol 2007;49:1790–1797.

66. Corsonello A., Pedone C., Incalzi R.A.; Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. Curr Med Chem. 2010;17:571-584.

67. Trifiro G., Spina E.; Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. Curr Drug Metab. 2011;12:611-620.

68. Lopes R.D., Subherwal S., Holmes D.N., et al; The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2012;33:2044-2053.

69. Spencer F.A., Moscucci M., Granger C.B., et al; Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction?. Circulation. 2007;116:2793-2801.

70. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., et al; Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 011;123:2736-2747.

71. Bardakci H., Cheema F.H., Topkara V.K., et al; Discharge to home rates are significantly lower for octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg. 2007;83:483-489.

72. Krane M., Voss B., Hiebinger A., et al; Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: risks and benefits. Ann Thorac Surg. 2011;91:506-513.

73. Panesar S.S., Athanasiou T., Nair S., et al; Early outcomes in the elderly: a meta-analysis of 4921 patients undergoing coronary artery bypass grafting–comparison between off-pump and on-pump techniques. Heart. 2006;92:1808-1816.

74. Wang YC, Hwang JJ, Hung CS, Kao HL, Chiang FT, Tseng CD. Out□come of primary percutaneous coronary intervention in octogenarians with acute myocardial infarction. J Formos Med Assoc. 2006;105(6): 451–458.

75. Skelding KA, Mehta LS, Pica MC, et al. Primary percutaneous interven□tions for acute myocardial infarction in octogenarians: a single-center experience. Clin Cardiol. 2002;25(8):363–366.

76. Sosnowski C, Janeczko-Sosnowska E, Wozniak J, et al. Primary coro□nary intervention in diabetic octogenarians with acute ST elevation myocardial infarction. Kardiol Pol. 2007;65(10):1181–1186.

77. Antonsen L, Jensen LO, Terkelsen CJ, et al. Outcomes after primary per□cutaneous coronary intervention in octogenarians and nonagenarians with ST-segment elevation myocardial infarction: from the Western Denmark Heart Registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2013;81(6):912–919.

78. Oduncu V, Erkol A, Tanalp AC, et al. [Comparison of early and late clinical outcomes in patients ≥80 versus <80 years of age after successful primary angioplasty for ST segment eleva□tion myocardial infarction]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013;41(4):319–328..

79. Claessen BE, Kikkert WJ, Engstrom AE, et al. Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in octo□genarians: trends and outcomes. Heart. 2010;96(11):843–847.

80. Yamanaka F, Jeong MH, Saito S, et al. Comparison of clinical outcomes between octogenarians and non-octogenarians with acute myocardial infarction in

the drug-eluting stent era: analysis of the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. J Cardiol. 2013;62(4): 210–216.

81. de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and throm□bolytic therapy. J Am Coll Cardiol. 2002;39(11): 1723–1728.

82. ClinicalTrials.gov. Senior PAMI: Primary angioplasty versus throm□bolytic therapy for acute myocardial infarction in the elderly. May 14, 2010. Available from: http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/ NCT00136929. Accessed June 19, 2014.

83. O'Riordan M. SENIOR PAMI: primary PCI not better than lytic therapy in elderly patients. May 14, 2010.

84. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. Primary angioplasty vs fibrinoly□sis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) random□ized trial and pooled analysis with previous studies. Eur Heart J. 2011; 32(1):51–60.

85. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. Am Heart J. 2003;145(5): 862–867.

86. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, et al. Effectiveness of primary per□cutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. Am Heart J. 2004;147(2):253–259.

87. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. J Am Coll Cardiol. 2000;36(2):366–374.

88. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. N Engl J Med. 1999;341(9):625–634

89. Carro A, Kaski JC. Myocardial infarction in the elderly. Aging Dis. 2011;2(2):116–137.

90. Dangas GD, Singh HS. Primary percutaneous coronary intervention in octogenarians: navigate with caution. Heart. 2010;96(11):813–814.

91. Inbar R, Shoenfeld Y. Elevated cardiac troponins: the ultimate marker for myocardial necrosis, but not without a differential diagnosis. Isr Med Assoc J. 2009;11(1):50–53

92. Picarra BC, Santos AR, Celeiro M, et al. Non-cardiac comorbidities in the very elderly with acute myocardial infarction: prevalence and influence on management and in-hospital mortality. Rev Port Cardiol. 2011;30(4):379–392.

93. Renilla A, Barreiro M, Barriales V, Torres F, Alvarez P, Lambert JL. Management and risk factors for mortality in very elderly patients with acute myocardial infarction. Geriatr Gerontol Int. 2013;13(1): 146–151.

94. Zhao WS, Li KB, Zhang Y, Wang HS, Wang LF, Yang XC. [The in-hospital mortality and its determinants for very elderly patients with acute myocardial infarction]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2011;50(12): 1023–1025..

95. Timoteo AT, Ramos R, Toste A, et al. [Impact of age on treatment and outcomes after acute myocardial infarction, particularly in very elderly patients]. Rev Port Cardiol. 2011;30(12):897–903.

96. Okmen E. [Primary percutaneous coronary intervention in octogenar□ians]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013;41(4):329–331.

97. DeGeare VS, Stone GW, Grines L, et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). Am J Cardiol. 2000;86(1):30–34.

98. Moonen LA, van ‘t Veer M, Pijls NH. Procedural and long-term out□come of primary percutaneous coronary intervention in octogenarians. Neth Heart J. 2010;18(3):129–134.

99. Sakai K, Nagayama S, Ihara K, et al. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in the elderly aged □/=75 years. Catheter Cardiovasc Interv. 2012;79(1):50–56.

100. Tok D, Turak O, Ozcan F, et al. [Primary percutaneous coronary inter□vention for acute myocardial infarction in elderly aged 75 years and over: in-hospital mortality and clinical outcome]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012;40(7):565–573.

101. Wang TY, Masoudi FA, Messenger JC, et al. Percutaneous coronary intervention and drug-eluting stent use among patients □85 years of age in the United States. J Am Coll Cardiol. 2012;59(2):105–112.

102. Page M, Doucet M, Eisenberg MJ, Behlouli H, Pilote L. Temporal trends in revascularization and outcomes after acute myocardial infarction among the very elderly. CMAJ. 2010;182(13):1415–1420.

103. Dodson JA, Wang Y, Chaudhry SI, Curtis JP. Bleeding-avoidance strate□gies and outcomes in patients □80 years of age with ST-elevation myo□cardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the NCDR CathPCI Registry). Am J Cardiol. 2012;110(1):1–6

104. Arzamendi D, Ly HQ, Tanguay JF, et al. Effect on bleeding, time to revascularization, and one-year clinical outcomes of the radial approach during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2010;106(2): 148–154.

105. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet. 2011;377(9775):1409–1420.

106. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, et al. Advanced age, anti□thrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(12):1021–1030.

107. Sadat U. N-acetylcysteine in contrast-induced acute kidney injury: clinical use against principles of evidence-based clinical medicine. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2014;12(1):1–3.

108. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). Circulation. 2011;124(11):1250–1259.

109. Erturk M, Uslu N, Gorgulu S, et al. Does intravenous or oral high-dose N-acetylcysteine in addition to saline prevent contrast-induced nephrop□athy assessed by cystatin C. Coron Artery Dis. 2014;25(2):111–117

110. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation. 2008;117(5):686–697.

111. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, et al. Early revascularization is associ□ated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. Eur Heart J. 2003;24(9):828–837.

112. Migliorini A, Moschi G, Valenti R, et al. Routine percutaneous coronary intervention in elderly patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Am Heart J. 2006;152(5):903–908.

113. Iwakura K, Ito H, Okamura A, et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. Circ J. 2009;73(5): 925–931.

114. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombec□tomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2008; 29(24):2989–3001.

115. Parodi G, Valenti R, Migliorini A, et al. Comparison of manual thrombus aspiration with rheolytic thrombectomy in acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6(3):224–230.

116. Jolly SS, Bertrand OF. Another chapter in the story of thrombectomy in ST-elevation myocardial infarction: a story not yet finished. Eur Heart J. 2013;34(14):1024–1026.

117. Gabrio Secco J, Marinucci L, Uguccioni L, Parisi R, Uguccioni S, Fattori R. Transradial versus transfemoral approach for primary percutaneous interventions in elderly patients. J Invasive Cardiol. 2013;25(5):254-256.

118. Rodriguez-Leor O, Fernandez-Nofrerias E, Carrillo X, et al. Results of primary percutaneous coronary intervention in patients ≥75 years treated by the transradial approach. Am J Cardiol. 2014;113(3):452-456.

119. Georges JL, Jerbi B, Gibault-Genty G, et al. Usefulness and limitations of the invasive coronary strategy in nonagenarians. Ann Cardiol Angeiol. 2013;62:301-307

120. Kutcher MA, Brennan JM, Rao SV, et al. Comparative effectiveness of drug-eluting stents on long-term outcomes in elderly patients treated for in-stent restenosis: a report from the National Cardiovascular Data Registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;83(2):171-181. 37.

121. Ndrepepa G, Neumann FJ, Schulz S, et al. Incidence and prognostic value of bleeding after percutaneous coronary intervention in patients older than 75 years of age. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;83(2):182-189.

122. Puymirat E, Mangiacapra F, Peace A, et al. Safety and effectiveness of drug-eluting stents versus bare-metal stents in elderly patients with small coronary vessel disease. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106:554-561

123. de Belder A, de la Torre Hernandez JM, Lopez-Palop R, et al. A Prospective randomized trial of everolimus-eluting stents versus bare-metal stents in octogenarians: Xience of Vision stents for the management of angina in the elderly –The XIMA Trial. J Am Coll Cardiol. 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j. jacc.2013.10.053.

124. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. Circulation. 2007;115(19):2549-2569.

125. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll

Cardiol. 2013;61:e179-e347.

126. Byrne RA, Xavier Rossello, J J Coughlan et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720–3826

127. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for

prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86.

128. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable angina to Prevent Recurrent events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345:494-502.

129. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.

130. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. Lancet. 2002;359:189-198.

131. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular weight heparin during instability I coronary artery disease. Lancet. 1996;347:561-568.

132. Krumholz HM, Hennen J, Ridker PM, et al. Use and effectiveness of intravenous heparin therapy for treatment of acute myocardial infarction in the elderly. J Am Coll Cardiol. 1998;31:973-979.

133. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:55-64.

134. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. Eur Heart J. 2008;29:1827-1833.

135. Solhpour A, Chang KW, Balan P, et al. Comparison of outcomes for patients ≥75 years of age treated with pre-hospital reduced-dose fibrinolysis followed by percutaneous coronary intervention versus percutaneous coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2014;113:60-63.

136. Tanaka Y, Takeshita S, Takahashi S, et al. Comparison of short and long termoutcomes of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions between patients aged ≥75 years and those <75 years. Am J Cardiol. 2013;112:761-766.

137. Patel MR, Marso SP, Dai D, et al. Comparative effectiveness of drug-eluting versus bare-metal stents in elderly patients undergoing revascularization of chronic total coronary occlusions: results from the National Cardiovascular Data Registry, 2005–2008. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5(10): 1054-1061

138. Hoebers LP, Claessen BE, Dangas GD, et al. Long term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions in elderly patients ≥75 years: five-year outcomes from a 1,791 patient Multi-National Registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2013;82:85-92.

139. Chiang MH, Yi HT, Tsao CR, et al. Rotablation in the treatment of high-risk patients with heavily calcified left-main coronary lesions. J Geriatr Cardiol. 2013;10:217-225.

140. Lehmann R, Fichtlscherer S, Schächinger V, et al. Favorable long-term survival in patients undergoing multivessel-PCI compared to predicted prognosis of CABG estimated by EuroSCORE: procedural and clinical determinants of long-term outcome. J Interv Cardiol. 2009;22:511-519.

141. Lehmann R, Spyridopoulos I, Kremer J, Zeiher AM, Schächinger V, Fichtlscherer S. Favorable long-term survival in patients undergoing stent PCI of unprotected left main coronary artery compared to predicted short-term prognosis of CABG estimated by EuroSCORE: clinical determinants of long-term outcome. J Interv Cardiol. 2009;22:311-319.

142. Sinning JM, Asdonk T, Erlhofer C, et al. Combination of angiographic and clinical characteristics for the prediction of clinical outcomes in elderly patients undergoing multivessel PCI. Clin Res Cardiol. 2013;102(12):865-873.

143. Claude J, Schindler C, Kuster GM, et al. Cost-effectiveness of invasive versus medical management of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease: Findings of the randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic angina (TIME). Eur Heart J 2004; 25: 2195–2203.

144. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study). Lancet. 2016;387(10023):1057–1065.

145. After Eighty study — дългосрочно проследяване. Long-Term Outcomes of Invasive vs Conservative Strategies for Older Patients With NSTE-ACS. J Am Coll Cardiol. 2023;82(20).

146. Kunadian V, Mossop H, Shields C, et al. Invasive Treatment Strategy for Older Patients with Myocardial Infarction (SENIOR-RITA). N Engl J Med. 2024.

147. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, et al. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction (FIRE). N Engl J Med. 2023;389(10):889–898.

148. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE). Lancet. 2020;395(10233):1374–1381.

149. Hill JM, Kereiakes DJ, Shlofmitz RA, et al. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Artery Disease (Disrupt CAD III). J Am Coll Cardiol. 2020;76(22):2635–2646.

150. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720–3826.

151. Национален статистически институт. Население и демографски процеси, 2024 г. (данни за възрастовата структура на населението на България).

152. Rich MW, et al. Acute Coronary Syndromes in the Elderly.

153. Bhalla MC, et al. Acute Coronary Syndrome in Octogenarians: Expect the Unexpected. J Emerg Med, 2017.

154. Обзорни източници за честотата на предсърдното мъждене в застаряваща популация (≈10% над 80 г.).

155. Age-Stratified Mortality Impact of Atrial Fibrillation in Elderly NSTEMI Patients. J Cardiovasc Dev Dis, 2026.

156. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. Am J Cardiol, 1967.

157. Granger CB, et al. Predictors of hospital mortality in the GRACE registry. Arch Intern Med, 2003.

158. Impact of Cigarette Smoking on Extent of Coronary Artery Disease and Prognosis of Patients With NSTE-ACS: analysis from the ACUITY trial. JACC Cardiovasc Interv (пушачите — по-млади, с по-нисък рисков товар, по-често STEMI).

159. Malaysian NCVD-ACS Registry: активните пушачи с ОКС са значително по-млади (53.7 срещу 62.3 г.) и с по-нисък сърдечно-съдов рисков товар.

160. Smoker's paradox debunked: post-STEMI outcomes worse in smokers след корекция за възраст. J Am Coll Cardiol, 2020 (пациент-ниво, 10 рандомизирани проучвания).

161. National Inpatient Sample (2003–2012): разликата в смъртността между пушачи и непушачи намалява с възрастта и изчезва при най-възрастните с STEMI.

162. Обзорни данни за патофизиологичния контраст STEMI (остро тромбо-оклузивно събитие) срещу NSTE-ACS (установена многосъдова хронична коронарна болест).

163. Съвременни насоки за ОКС със и без ST-елевация (ESC) — клиничен профил на двата синдрома.

164. In-hospital outcomes in ACS patients with concomitant severe CKD undergoing PCI — рязко влошена прогноза; необходимост от индивидуализиран подход.

165. Contrast-Associated AKI and Mortality in Older Adults with ACS: pooled analysis (FRASER/HULK), средна възраст ~78 г. — CA-AKI като независим предиктор на тримесечната смъртност (HR 3.51).

166. Мета-анализ (22 проучвания, n≈32 781): контраст-индуцирана нефропатия при ОКС/ПКИ значително повишава общата и краткосрочната смъртност, MACE и рестенозата.

167. Съвременни обзори за мултиморбидността и когнитивните нарушения при много възрастни пациенти с ОКС и тяхното влияние върху придържането към указанията и изхода.

168. Sustained sex-based treatment differences in acute coronary syndrome care: insights from the AHA Get With The Guidelines Coronary Artery Disease Registry. J Am Heart Assoc. 2019.

169. Sex disparities in management and outcomes among patients with acute coronary syndrome. JAMA Netw Open. 2023.

170. Sex and age differences and outcomes in acute coronary syndromes. (обзорни данни за стесняване/обръщане на половия градиент с възрастта).

171. Association of sex with outcome in elderly patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Med. 2021.

172. Gender differences in risk factors, management, and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome: the interplay of frailty. Catheter Cardiovasc Interv. 2024.

173. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med. 1994;331(7):417–424.

174. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. J Am Coll Cardiol. 1998;31(7):1460–1465.

175. Liu S, Jiang H, Dhuromsingh M, et al. Evaluation of C-reactive protein as predictor of adverse prognosis in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis from 18 715 individuals. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1013501 — обобщено OR за обща смъртност 3.22 (2.71–3.84).

176. C-reactive protein on admission as a predictor of in-hospital death in the elderly with acute myocardial infarction — CRP при постъпване като независим предиктор на вътреболничната смърт при възрастни пациенти с ОМИ.

177. Prognostic value of low and moderately elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome: a 2-year follow-up study — градуирана (dose-response) връзка между стойността на CRP и смъртността.

178. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499–511.

179. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives — честота на анемията 10–43% при ОКС; изходна и болнично придобита анемия като предиктори на смъртността.

180. Acute coronary syndromes in the elderly: prognostic impact of anaemia (≥80 г., n=353): анемията независим предиктор на смъртността (HR 1.52; p=0.007) след корекция за коморбидности и антитромботична терапия.

181. Impact of anaemia on mortality in elderly patients with ACS: анемията независим предиктор на общата, сърдечната и несърдечната смъртност (HR ≈1.47–1.76).

182. Sabatine MS, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. Circulation, 2005 (n≈39 922): градуирана (reverse J-образна) връзка; ↑ на сърдечно-съдовата смъртност с OR ≈1.21 на всеки 1 g/dL спад.

183. Данни за болнично придобита анемия и спад на хемоглобина като предиктори на средносрочната смъртност (adjusted HR ≈1.83).

184. Acute Kidney Injury in the Elderly: Predisposition to CKD and vice versa — затихване на риска, свързан с бъбречна функция, с възрастта (коригирано OR ≈2.73 при ≤65 г. срещу ≈1.33 при >65 г.). Contrib Nephrol / обзор.

185. Age-Dependent Risk of Long-Term All-Cause Mortality in Patients Post-MI and AKI (Soroka registry): стратифициран по възраст анализ (Kaplan–Meier, Cox) на връзката AKI–дългосрочна смъртност.

186. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury — дефиниция на AKI (покачване на креатинина ≥26.5 μmol/l или ≥1.5× изходния).

187. Съвременни данни за прогностичната стойност на изходната eGFR и контраст-индуцираното бъбречно увреждане при възрастни пациенти с ОКС/ПКИ (вж. раздела за коморбидности).

188. Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. N Engl J Med. 1983;309(6):331–336 — изтласкващата фракция като един от най-силните независими предиктори на постинфарктната преживяемост.

189. Furtado RHM, Juliasz MG, Chiu FYJ, et al. Long-term mortality after acute coronary syndromes among patients with normal, mildly reduced, or reduced ejection fraction. ESC Heart Fail. 2023;10(1):442–452 — 10-годишна смъртност 24.8% / 33.5% / 41.3% по категории EF; коригирано HR 1.33 и 1.64.

190. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. Circulation. 2001;103(13):1759–1764 — исхемичната митрална регургитация независимо влошава преживяемостта, градуирано според тежестта.

191. Прогностично значение на ехокардиографски дефинираната митрална регургитация рано след остър миокарден инфаркт — дори лека до умерена регургитация се асоциира с повишена смъртност.

192. Cerqueira Junior AMS, Souza Filho NF, Marino MS, et al. Accuracy of the GRACE Score in Predicting In-Hospital Mortality of Very Elderly Patients (≥80 г.) with Acute Coronary Syndromes. Arq Bras Cardiol. 2018;110(1):24–32 — C-статистика 0.86 при ≥80 срещу 0.83 при <80 г. (p=0.69).

193. Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital-discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome (валидация в общата популация).

194. Anand A, Cudmore S, Robertson S, et al. Frailty assessment and risk prediction by GRACE score in older patients with acute myocardial infarction. BMC Geriatr. 2020;20:102 — добавяне на крехкост към GRACE: AUC за 12-месечна смъртност 0.80 → 0.86 (p=0.04).

195. Prognostic value of frailty in elderly patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr. 2019 — крехкостта като независим предиктор на смъртността при възрастни с ОКС.

196. Improved short and long term survival associated with percutaneous coronary intervention in the elderly patients with acute coronary syndrome. BMC Geriatr. 2018 — обсервационна асоциация между ПКИ и по-добра преживяемост при възрастните (повлияна от подбор).

197. Acute coronary syndrome in octogenarians: association between percutaneous coronary intervention and long-term mortality. Clin Interv Aging. 2015 — по-ниска отдалечена смъртност при интервенираните октогенариани в обсервационен план.

198. Invasive versus conservative management among older adults with NSTEMI: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2024 — обобщени рандомизирани данни за инвазивното поведение при възрастните.

199. Chang WT, Sun CK, Wu JY, et al. Association of prognostic nutritional index with long-term mortality in patients receiving percutaneous coronary intervention

for acute coronary syndrome: a meta-analysis. Sci Rep. 2023 — нисък албумин-базиран хранителен индекс: обобщено HR за обща смъртност 2.97 (1.65–5.34).

200. Orkaby AR. The highs and lows of cholesterol: a paradox of healthy aging? J Am Geriatr Soc. 2020 — обратна епидемиология на холестерола при възрастните.

201. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. BMJ Open. 2016.

202. Validation of the Killip–Kimball classification and late mortality after acute myocardial infarction. Arq Bras Cardiol. 2014 — класът по Killip предсказва както ранната, така и късната смъртност след миокарден инфаркт.

203. After Eighty study — дългосрочно проследяване (медиана 5.3 г.): задържащо се предимство на инвазивната стратегия. Ann Intern Med. 2024 (реферат).

204. Invasive versus non-invasive management of older patients with NSTEMI (SENIOR-NSTEMI): cohort study based on routine clinical data. Lancet. 2020 — обсервационна асоциация на инвазивното поведение с по-добра преживяемост при контрол на подбора.

205. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management (MATRIX): a randomised multicentre trial. Lancet. 2015;385(9986):2465–2476.

206. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: мета-анализ на рандомизирани проучвания. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(14):1419–1434.

207. FIRE — тригодишно проследяване: задържащо се предимство на физиологично насочената пълна реваскуларизация при пациенти ≥75 г. с миокарден инфаркт (2025).

208. Мета-анализи и сравнителни проучвания на интраваскуларна литотрипсия и ротационна атеректомия при тежко калцирани коронарни лезии — оптимизиране на разгъването на стента (систематичен преглед, 2024).

209. Прогностично значение на кръвоизлива след перкутанна коронарна интервенция — независим предиктор на смъртността при острия коронарен синдром (обзор/кохортни данни).

210. Management of Acute Coronary Syndromes in Older People: Comprehensive Review and Multidisciplinary Practice-Based Recommendations. J Clin Med. 2024;13(15):4416 — възрастните пациенти с ОКС често получават по-малко интензивно лечение въпреки по-високия риск.

211. Invasive and conservative management of elderly patients presenting with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational studies. Int J Cardiol. 2024 — ползи от активното (инвазивно) поведение и при възрастните пациенти.

212. Ahrens I, Averkov O, Zúñiga EC, et al. Invasive and antiplatelet treatment of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: understanding and addressing the global risk-treatment paradox. Clin Cardiol. 2019;42(10):1028–1040 — приложението на препоръчаната терапия при NSTEMI намалява с нарастване на GRACE риска; най-рисковите се лекуват най-слабо.

213. Predicting risk of atherosclerotic cardiovascular disease using pooled cohort equations in older adults with frailty, multimorbidity, and competing risks. J Am Heart Assoc. 2020 — стандартните рискови уравнения се представят по-слабо при възрастните без отчитане на конкуриращите рискове.

214. Cardiovascular risk prediction in older adults — обзор на ограниченията на класическите рискови модели при напреднала възраст.

215. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD). Ann Intern Med. 2015 — стандарти за разработване и валидиране на прогностични модели, вкл. изискването за външна валидация.