

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

Доц. д-р МАРИЯ ЛЮБОМИРОВА ЦЕКОВА, Д.М.

ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА БИОХИМИЧНИ МАРКЕРИ
НА ВЪЗПАЛИТЕЛНАТА, ФИБРИНОЛИТИЧНАТА
АКТИВНОСТ И КАРДИОМИОЦИТНАТА НЕКРОЗА ПРИ
БОЛНИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦИЯ
НА ST СЕГМЕНТА

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на научна степен доктор на науките

научна специалност (03.01.47) кардиология

Официални рецензенти: проф. д-р Мл. Григоров, д.м.н, проф. д-р Цв. Кътова, д.м.н., проф. д-р Н. Гочева, д.м.н.

Плевен, 2012 г.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от катедрен съвет към Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология” при Факултет Медицина, Медицински Университет Плевен

Доцент д-р Мария Цекова, д.м. работи като Ръководител на Втора клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски”- Плевен

Проспективното проучване е извършено при хоспитализирани болни в клиниката

Дисертационният труд съдържа 253 страници и е онагледен с 59 таблици и 94 фигури

Библиографията обхваща 238 литературни източника, от които 17 на кирилица и 221 на латиница

Публична защита – 13.07.2012 г. от 13:00 в зала „Амброаз Паре” на ТЕЛЕЦ при МУ- Плевен

Използвани съкращения :

АП – Ангина пекторис

АХ – Артериална хипертония

ЕКГ – Електрокардиография

CI –Confidence interval (доверителен интервал)

ДИ – доверителен интервал

ЗД – Захарен диабет

ИБС – Ишемична болест на сърцето

НсCRP –Високосензитивен С реактивен протеин

IL-6 –интерлевкин-6

КБ – коронарна болест

КФК – Креатинфосфокиназа

МАСЕ- major adverse cardiac events (големи сърдечни събития)

МВ-КФК – МВ фракция на креатинфосфокиназа

МИ – Миокарден инфаркт

НАП – Нестабилна ангина пекторис

НТТ – Наднормено телесно тегло

NSTE-ОКС - Остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента

NSTEMI - Остър миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента

ОКС – Остър коронарен синдром

ОМИ – Остър миокарден инфаркт

OR – Odd Ratio (отношение на риска)

PCI – Перкутанна коронарна интервенция

РАI-1 – Инхибитор на активатора на плазминогена тип 1

РФ – Рискови фактори

STEMI – Остър миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента

СН – Сърдечна недостатъчност

ФИ – Фракция на изтласкване

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение	7
2.Цел и задачи на проучването.....	9
2.1.Цел.....	9
2.2.Задачи.....	9
3.Материал и методи.....	11
3.1.Материал.....	11
3.2.Методи.....	12
4. Резултати от собствени проучвания.....	15
4.1.Демографски, ЕКГ и клинични данни.	15
4.2.Сравнителен анализ на болните в зависимост от изхода до 30-ти ден.....	20
4.3.Резултати от сравнителния анализ на категорийните данни до 6-ти месец.....	26
4.4.Обща преживяемост.....	26
4.4.1.Фактори влияещи върху общата преживяемост.....	27
4.4.2.Количествена оценка на факторите влияещи върху шестмесечната преживяемост.....	31
5. Хоспитализация за НАП.....	32
5.1.Фактори влияещи върху преживяемостта без хоспитализация за НАП.....	32

5.2. Количествена оценка на факторите за хоспитализация за НАП през шестмесечния период на проследяване.....	35
6. Хоспитализация за остър миокарден инфаркт.....	36
6.1. Фактори влияещи върху преживяемостта без хоспитализация за ОМИ.....	37
6.2. Количествена оценка на факторите за хоспитализиране за ОМИ в шестмесечния период на проследяване.....	44
7. Анализ на преживяемостта без MACE (Major Adverse Cardiovascular Events).....	44
7.1. Количествена оценка на факторите свързани с преживяемостта без MACE (Major Adverse Cardiovascular Events).....	48
7.1.1. Фактори, които сигнификантно повишават риска от MACE.....	49
7.1.2. Оценка на биохимични маркери за повишен риск от MACE.....	49
7.1.3. Протективни фактори, които намаляват риска от MACE.....	58
7.2. Количествена оценка на факторите за възникване на MACE в шестмесечния период на проследяване.....	60
8. Обобщение.....	65
9. Публикации свързани с дисертационния труд.....	81

1. Въведение

Според регистрите на ОКС, честотата на ОКС без ST сегмент елевация е по-голяма от ОКС с елевация на ST сегмента. Честотата на ОКС без ST сегмент елевация е средно 3 на 1000 души население годишно, като се различава в различните държави. Болничната смъртност при ОКС със ST сегмент елевация е 7% и е по-висока в сравнение с ОКС без ST сегмент елевация (3-5%).

Смъртността през първите 6 месеца след острия инцидент при ОКС без ST сегмент елевация е сравнително висока и в края на шестия месец смъртността при двете форми на ОКС се изравнява : 12% за ОКС със ST сегмент елевация и 13% за ОКС без ST сегмент елевация.

НАП и ОМИ без ST елевация са състояния, които са тясно свързани по между си, със сходна клинична изява и патогенеза, но с различна степен на тежест. Основно, те се различават по това дали исхемията на миокарда е достатъчно тежка за да причини миокардно увреждане с отделяне на маркери за миокардна некроза – тропонин I (TnI), тропонин T (TnT)

Според препоръките на Европейското кардиологично дружество от 2011 година, повишените стойности на тропонина не трябва да се използват като единствен маркар за оценка на риска, тъй като част от болните с ОКС без ST сегмент елевация (NSTE-ОКС) с негативен тропонин са също с висок риск и при тях болничната смъртност достига до 12,7%. Близката и далечна прогноза при болните с ОКС зависи както от вида на и състоянието атеросклеротичните плаки, така и от собствената фибринолитичната активност на кръвта на болния.

От литературния обзор, който обхваща 238 заглавия възникват редица нерешени въпроси.

Проблемът може да бъде обобщен така:

1. Болните с NSTEMI-ОКС са хетерогенна група, стратификацията на риска при тези болни е от първостепенно значение в избора на стратегия за лечението им при хоспитализацията.
2. Разработените скали на риска са с добра предиктивна стойност, но е установено, че при болните в групата с нисък риск, според тези скали, оценката по отношение на бъдещи неблагоприятни сърдечно-съдови събития не е достатъчно прецизна.
3. Високосензитивният С-реактивен протеин, като маркер на възпалителната активност е сравнително добре валидиран при болните с NSTEMI-ОКС, но в България прогностичната стойност на този маркер не е достатъчно добре проучена.
4. Не е достатъчно добре проучено значението на комплексното изследване на С-реактивния протеин и IL-6 като прогностични показатели при болните с ОКС без ST елевация.
5. Промените във фибринолитичната активност на кръвта, също са обект на изследване при ОКС. На този етап значението на плазменото ниво на PAI-1 за клиничния ход на ОКС не е ясно дефинирано.
6. В България до настоящия момент плазменото ниво на PAI-1 е проучвано при различни заболявания, но ролята му като прогностичен фактор при болните с NSTEMI-ОКС не е изяснена.
7. Болните с NSTEMI-ОКС с негативен тропонин, които според този критерий попадат в групата с нисък или интермедиерен риск са контингент, при който изследването на други, различни от тропонина, биохимични маркери представлява особен интерес и би допринесло за оптимизиране на терапевтичния подход към тези болни.

2.Цел и задачи на проучването

2.1.Цел

Комплексно изследване на биохимични маркери на възпалителната, фибринолитичната активност, коагулацията и кардиомицитната некроза с цел оценка на прогностичната им стойност за ранна стратификация на риска от смърт, повторен остър миокарден инфаркт (ОМИ) и рецидивираща ангина пекторис, при болни с остър коронарен синдром без ST елевация (NSTE-ОКС), своевременно диференциране на високорисковите болни с NSTE-ОКС и оптимизиране стратегията за лечение.

2.2.Задачи

1.Стандартни лабораторни изследвания на коагулационния статус при пациенти с остър миокарден инфаркт без ST-елевация и нестабилна ангина пекторис, включващи пълна кръвна картина (ПКК) с тромбоцити, фибриноген, aPTT, ПТИ%, INR, тромбиново време.

2.Верификация на наличието на прясна миокардна некроза със съответните биохимични маркери: креатинфосфокиназа (КФК) , МВ фракция на КФК (КФК-МВ) и тропонин Т.

3.Изследване на инхибитора на тъканния плазминоген-активатор тип-1 (PAI-1) по метода ELISA със стандартен тест Human Serpin E1/PAI-1 на фирма R&D.

4.Изследване на антитромбин III чрез кинетичен колориметричен тест.

5.Изследване на маркерите за системен възпалителен процес (възпалителна активност на плаката) - С-реактивен протеин чрез имунотурбидиметричен метод с висока чувствителност (hCRP), и интерлевкин 6 (Human IL-6) чрез ELISA-тест.

6. Оценка на конвенционалните рискови фактори (РФ): възраст, пол, наднормено телесно тегло, тютюнопушене, захарен диабет, артериална хипертония, фамилна обремененост с ИБС, дислипидемия.

7. Проследяване ЕКГ промените, клиничния ход, усложненията и изхода на заболяването в острия стадий при билни с ОКС без ST сегмент елевация и анализирани появата на неблагоприятни събития(МАСЕ): НАП, ОМИ, сърдечна смърт на 30 ден и на шести месец след хоспитализацията за NSTEMI-ОКС.

8. Прогностична оценка на биохимичните маркери на възпалителната, фибринолитична активност и кардиомиоцитна некроза на 30-тия ден и до 6-тия месец, относно степента на риска от големи сърдечни усложнения (МАСЕ): смърт, ОМИ и рецидивираща ангина пекторис на базата на статистическа обработка на резултатите.

9. Разширяване на алгоритъма за комплексна оценка на риска при болните с ОКС - пациенти с остър коронарен синдром без ST-сегмент елевация, който да допълва общоприетата прогностичната оценка на Европейското кардиологично дружество (ESC) GRACE риск модел.

3.Материал и методи

3.1.Материал

Проспективно са проучени 88 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента - 52 болни с нестабилна ангина пекторис (НАП) и 36 с ОМИ без елевация на ST-сегмента, които са лекувани във Втора Клиника по Кардиология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски”, Плевен. Тези болни са селектирани според включващите и изключващи критерии на проучването, от хоспитализираните във Втора кардиологична клиника 112 болни с NSTEMI-ОКС за шестмесечен период през 2008 година и са проследени проспективно през 2008-2009 година. Болните с НАП са с нестабилна ангина пекторис III клас по Braunwald - остра ангина пекторис в покой с честота над един ангинозен пристъп дневно и давност на оплакванията им до 48 часа от началото на изязата на болковия синдром. При всички пациенти от тази група са регистрирани електрокардиографски (ЕКГ) критерии за миокардна исхемия – депресия на ST сегмента или негативни T вълни. Изключващи критерии са ОМИ с елевация на ST сегмента, интеркурентни възпалителни заболявания, неоплазми, имunosупресивна и антибиотична терапия, както и хирургична интервенция или травма в предходните шест месеца. При болните е осъществено проследяване на клиничния ход на заболяването в болницата и в последващите го периоди – до 30 ден и до края на шестия месец.

Основната комбинирана крайна точка за наблюдение са големите неблагоприятни сърдечни събития - Major Adverse Cardiac Events (MACE): рехоспитализация за нестабилна ангина пекторис, повторен остър миокарден инфаркт, поява на сърдечна смърт. Търси се констелация, която да даде комплексна оценка на вулнерабилната кръв, склонна към тромбобразуване, при болни с ОКС без ST-сегмент елевация (нестабилна ангина пекторис и остър миокарден инфаркт без ST-сегмент елевация) до 30-тия, 180-ти ден в контекста на конвенционалните фактори за повишен риск.

3.2.Методи

3.2.1.Документален метод. Проспективно са проучени историите на заболяването - анамнеза, рискови фактори за исхемична болест на сърцето (ИБС), придружаващи и минали заболявания, физикален статус.

3.2.1.Клиничен метод. Болните са проследявани в острия период и в продължение на шест месеца. По време на болничния престой (5-7 дни) болните са проследявани с ежедневен лекарски преглед. Клиничното протичане – рецидивираща гръдна болка, настъпващите усложнения – ритъмни и проводни нарушения, прояви на левокамерна сърдечна недостатъчност (според Killip и Kimbal), изходът на заболяването се отчитат по време на болничното лечение. При проспективното проследяване се провежда клиничен преглед на болните един път месечно. Данните на болните от анамнезата и физикалния преглед се нанасят в разработени анкетни карти съответно за острия период и за периода на проследяване.

3.2.3. Оценка на риска от смърт за шест месеца според GRACE риск модел чрез препоръчвания от Европейското Кардиологично Дружество компютърен калкулатор. Според GRACE риск модел при сбор ≤ 88 точки, рискът от смърт на 6-ти месец е нисък ($< 3\%$); при 89 – 118 т.е умерен (3 – 8%) и висок при сбор >118 т. ($> 8\%$).

3.2.4.Неинвазивни изследвания - ЕКГ, ЕХОК Анализирани са ЕКГ записи с 12 отвеждания по време на хоспитализацията. Новопоявила се депресия на ST сегмента е специфичен белег с определена прогностична стойност. ST депресията се счита за сигнификантна ако е >0.05 mV ($>0,5$ mm). ST сегмент депресия 0.05mV (0.5 mm) се регистрира при около 20% от болните и прогнозата при тези болни се доближава до прогнозата при болните с ST депресия >0.1 mV. Негативните T вълни са сензитивен, но не са специфичен белег за остра исхемия на миокарда. Белег за остра миокардна исхемия са

дълбоките ($\geq 0.3\text{mV}$) негативни Т вълни. С 2РЕХОКГ е оценена кинетиката и фракцията на изтласкване(ФИ) на лява камера.

3.2.5. Инвазивни изследвания – Селективна коронарография. Селективна коронарна ангиография (СКАГ) е осъществена при 56 болни в СБАЛК - Плевен до 30-ти ден след дехоспитализацията. Направена е оценка на степента на коронарната атеросклероза според CASS (Coronary Artery Surgery Study) като едноклонова, двуклонова и триклонова.

3.2.6. Лабораторни изследвания. Биохимични маркери. При пациентите с ОКС кръвните проби са събирани след постъпването в интензивно отделение, преди започването на антиишемичната и антикоагулантна терапия със затворена система вакутейнер, с разделителен гел, който осигурава отделянето на серума без хемолиза. Първоначалният лабораторен анализ, който включва серумна креатинфосфокиназа (КФК), МВ-КФК, хемограма, липидограма, плазмен фибриноген и креатинин е осъществяван в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Д-р Георги Странски”, Плевен, с тест набори и програми за автоматично измерване.

Изследване на инхибитора на активатора на тъканния плазминоген-тип 1 (PAI-1) по метода ELISA със стандартен тест Human Serpin E1/PAI-1 на фирма R&D.и на интерлевкин 6 /Human IL-6/ чрез ELISA-тест са осъществени в Имунолигична лаборатория на УМБАЛ „Д-р Георги Странски”, Плевен върху кодирани проби. Сърдечно-специфичният тропинин Т (TnT) е изследван с диагностичен набор Troponin T STAT (Roshe Diagnostics) на имунологичен анализатор CARDIAC READER чрез електрохемилюминисценция. TnT < 0,03 ng/ml се отчита като негативен и изключва ОМИ, след повторно изследване и негативен резултат 10-12 часа от началото на симптомите.

3.2.7. Статистически методи. След получаване на резултатите от всички предвидени 88 пациенти, включително от проследяването им на на 30-тия ден, 6-тия месец и отчитане на неблагоприятните събития, данните са въведени и обработени със статистическия пакет

IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

3.2.7.1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

3.2.7.2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.

3.2.7.3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

3.2.7.4. Кростабулация – за търсене на връзка между категорийни признаци.

3.2.7.5. Екзактен тест на Фишер и тест χ^2 за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

3.2.7.6. Тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк - за проверка на разпределенията за нормалност.

3.2.7.7. Непараметричен тест на Mann-Whitney - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

3.2.7.8. Метод на Каплан-Майер за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function). Методът е подходящ за сравнително малки по обем проучвания. Проследява група от n субекти с различно време на включване в проучването и фиксира времето до настъпване на събитието.

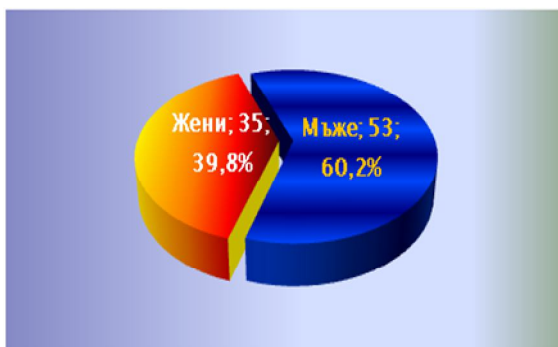
3.2.7.9. Тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

3.2.7.10. Кокс регресия за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

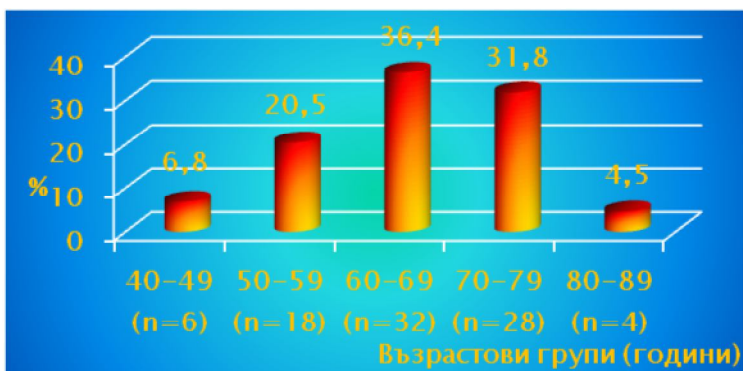
4. Резултати от собствени проучвания.

4.1. Демографски, ЕКГ и клинични данни.

Изследваният контингент включва 88 болни с остър коронарен синдром, диагностицирани, лекувани и проследени във Втора Клиника по Кардиология към УМБАЛ "Д-р Георги Странски" за периода 2008-2009 г. Пациентите са селектирани от хоспитализираните за шестмесечен период 112 болни с NSTEMI-ОКС, като са включени пациентите, отговарящи на критериите за включване в проучването. От тях 53 (60,2%) са мъже и 35 (39,8%) – жени (фиг. 1). Средната възраст на пациентите е $65,30 \pm 9,75$ години в интервала от 42 до 86 години. Направена е оценка на риска от смърт за шест месеца според GRACE риск модел, като е използван препоръчвания компютърен калкулатор. В проучваната група преобладават болните с нисък риск (брой=42) със сбор ≤ 88 т., следвани от болните с умерен риск (брой=24) с $89-118$ т. и най-малко са болните с висок риск (брой=22), със сбор т. >118 , според GRACE риск модел. С най-голям относителен дял (36,4%) са болните от възрастова група 60-69 години, следвана от 70-79 години с 31,8%, а с най-малък – 80-89 години с 4,5% (фиг. 2).



Фигура 1: Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

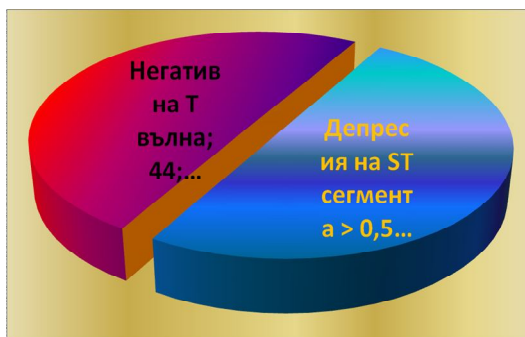


Фигура 2: Разпределение на пациентите по възрастови групи

Таблица 1

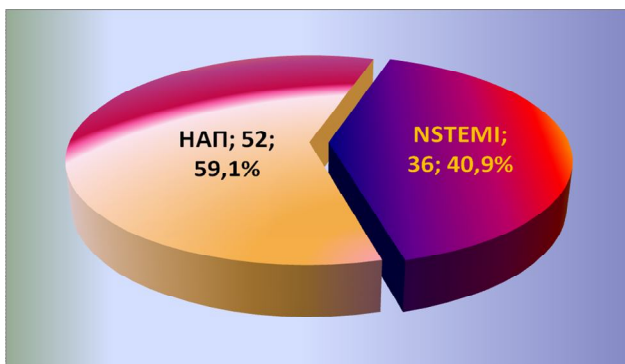
Демографски и клинични данни на болните		
Показател	Брой	%
Пол - мъже	53	60,2
Дислипидемия	45	51,1
ИТМ>25	24	27,3
Захарен диабет	24	27,3
Фамилна обремененост	10	11,3
Артериална хипертония	41	46,5
Предшестващ МИ	28	31,8

Половината от пациентите са с депресия на ST сегмента > 0,5 mm, а другата половина с негативни Т вълни (фиг.3).



Фигура 3: Честотни промени в ST сегмента и Т вълната на ЕКГ

След изследване на тропонин Т при хоспитализацията на болните и повторен тропонинов тест 6-9 часа по-късно е направена категоризация на болните с NSTEMI-ОКС. При 52(59,1%) болни тропонинът не е повишен и тези болни са дагностицирани с НАП. С ОМИ без ST сегмент елевация са 36 болни (40,9%) с тропонин над 0,03ng/ml (фиг.4).



Фигура4: Вид остър коронарен синдром

Сърдечната недостатъчност при изследваните болни е класифицирана в първите 24 часа от хоспитализацията според Killip клас. 48 болни (55%) са без прояви на СН - Class 1, с Killip Class 2 са 28%, с прояви на кардиогенен шок (Killip Class 4) са 3% (Табл.2).

Таблица 2: Честотно разпределение на пациентите според Killip Class

Killip Class	Брой	Относител ен дял (%)	Sp
Killip Class 1	48	54,55	5,31
Killip Class 2	25	28,41	4,81
Killip Class 3	12	13,64	3,66
Killip Class 4	3	3,41	1,93
Общо	88	100,00	

Селективна коронарна ангиография след дехоспитализацията до 30-ти ден е направена на 56 (64%) от пациентите. При 28,6% от пациентите е установена едноклонова коронарна болест (една коронарна артерия със сигнификантни стенози), с двуклонова коронарна болест са 28,6% от болните, а с многоклонова коронарна болест са 28,58%. Без сигнификантни стенози са 8 болни (14,3%). При 32,1% от пациентите е имплантиран един стент, два при 26,8% и при 14,3% от болните са имплантирани три стента.

Таблица 3: Вариационен анализ на изследваните количествени показатели

Показател	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Фи на ЛК (%)	88	48,45	8,97	28	65
Холестерол (mmol/L)	88	5,66	1,39	4,25	9,60
Триглицериди (mmol/L)	88	2,14	0,76	1,20	4,50
Левкоцити (брой x 10 ⁹)	88	8,24	2,79	3,60	13,90
Фибриноген (g/l)	88	4,03	1,52	1,08	9,10
Креатинин (μmol/l)	88	108,73	35,25	63,00	315,00
Тропонин Т (ng/ml)	88	0,14	0,19	0,01	0,89
CRP стойност (mg/l)	88	15,00	37,04	0,09	229,59
Антитромбин III (%)	88	103,96	12,46	79,00	127,00
Инхибитор 1 на активатора на плазминогена (ng/ml)	88	16,75	21,01	3,25	88,24
Интерлевкин 6 (pg/ml)	87	13,09	34,68	,04	223,65

Основната комбинирана крайна точка за наблюдение са големите неблагоприятни сърдечни събития - Major Adverse Cardiac Events (MACE): рехоспитализация за нестабилна ангина петкорис, повторен остър миокарден инфаркт, поява на сърдечна смърт до 180 ден, като болните са разделени на две групи: група с благоприятен ход на заболяването – 63 болни и група с усложнен ход 25 болни, при които са настъпили MACE. Анализирана е и преживяемостта и

настъпилите MACE до 30 ден от хоспитализацията и за шестмесечен период на проследяване.

4.2. Сравнителен анализа болните в зависимост от изхода до 30-ти ден

Групата без MACE до 30-ти ден се състои от 73 пациента, а тази с MACE от 15. До края на първия месец четирима болни (4,5%) от изследвания контингент са били хоспитализирани за НАП и 7 (7,95%) – за ОМИ. Четирима (4,5%) от изследвания контингент са починали за този период на наблюдение. NSTEMI-ОКС е със сравнително малко усложнения по време на болничното лечение и с ниска смъртност – 4,5%, като починалите по време на хоспитализацията са с NSTEMI.

Двете групи се различават сигнификантно по показателите тютюнопушене, Killip class >1, депресия на ST>0,5 мм, прием на бета-блокери и диуретик. Със значимо по-голям относителен дял в групата с MACE са тютюнопушенето, Killip class >1, депресия на ST >0,5 мм и лечение диуретик, а с по-малък – лечение с бета-блокери. Разликата при тютюнопушенето, депресия на ST >0,5 мм и приема на бета-блокери е с гранична сигнификантност ($p < 0,1$). Двете групи се различават сигнификантно по показателите креатинин, креатинкиназа, ФИ, HsCRP, IL-6 и PAI-1.

Табл.4. Сравнителен анализ на количествените демографски, клинични и лабораторни данни на болните в зависимост от изхода до 30-ти ден

Показател	Без големи усложнения до 30-ти ден (n=73)		С големи усложнения до 30-ти ден (n=15)		p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Възраст	65,12	9,25	66,13	12,24	n.s.
Холестерол (mmol/l)	5,64	1,39	5,71	1,43	n.s.
Триглицериди (mmol/l)	2,10	0,77	2,35	0,65	n.s.
Креатинин ($\mu\text{mol/l}$)	103,32	20,82	135,07	67,82	0,097
Креатинкиназа (U/l)	340,30	421,46	688,00	660,61	0,058
ФИ (%)	49,93	8,65	41,27	6,97	<0,001
Тропонин (ng/ml)	0,13	0,19	0,19	0,23	n.s.
Левкоцити ($\times 10^9/l$)	8,06	2,66	9,15	3,31	n.s.
Фибриноген (g/l)	4,09	1,60	3,78	1,03	n.s.
HsCRP (mg/l)	11,50	30,58	32,01	57,83	0,020
IL-6 (pg/ml)	8,59	20,46	36,57	70,23	0,009
PAI-1 (ng/ml)	12,93	16,85	35,35	28,91	<0,001
АТ III (%)	103,28	12,30	107,27	13,15	n.s.

Със значимо по-високи средни стойности в групата с MACE са показателите креатинин ($p=0,097$), креатинкиназа ($p=0,058$), HsCRP ($p=0,02$), IL-6 ($p=0,009$) и PAI-1 ($p<0,001$), както и по-ниска

ФИ ($p < 0,001$), (табл.4). Разликата при креатинин и креатинкиназа е с гранична сигнификантност ($p < 0,1$).

За периода на наблюдение по време на хоспитализацията и до 30-ти ден от началната хоспитализация, по-високите нива на HsCRP, IL-6 и PAI-1, както и ФИ $<50\%$ са фактори за по-висок риск от възникване на усложнения (MACE) при болните с NSTE-ОКС, независими от ST депресията и повишения тропонин.

Проучено е влияние на Hs CRP >3 mg/l, IL-6 $>2,13$ pg/ml, PAI-1 $>14,09$ ng/ml върху честотата на броя коронарни артерии със сигнификантни стенози, броя имплантирани стентове или аортно-коронарни байпаси. Една от целите на периода на проследяване до 30-ти ден е да се определи броя на болните с осъществени коронарографии до 30 ден, броя на коронарни артерии със сигнификантни стенози, брой имплантирани интракоронарни стентове, брой аортно коронарни байпаси, за да се оцени съществува ли връзка между Hs CRP >3 mg/l, IL-6 $>2,13$ pg/ml, PAI-1 $>14,09$ ng/ml и по-голям брой коронарни артерии със сигнификантни стенози и съответно по-голям брой имплантирани стентове или аортно-коронарни байпаси.

От табл. 5 се вижда, че стойностите на HsCRP >3 mg/l са свързани със статистически достоверно по-голям брой коронарни артерии със сигнификантни стенози и имплантирани интракоронарни стентове, но нямат сигнификантна връзка с осъществените аортокоронарни байпаси.

Липсата на коронарни артерии със сигнификантни стенози е значимо по-голяма при пациентите със стойности на интерлевкин-6 до 2,13 pg/ml, но изследваният показател няма връзка с броя на имплантираните интракоронарни стентове и осъществените аортокоронарни байпаси (табл. 6). Единствено липсата на имплантирани интракоронарни стентове е значимо по-голяма при пациентите със стойности на интерлевкин-6 до 2,13 pg/ml, но анализираният показател няма връзка с броя на коронарните артерии със сигнификантни стенози и осъществените аортокоронарни байпаси (табл. 6).

Таблица 5: Анализ на връзката между Hs CRP >3 mg/l и честотата на броя коронарни артерии със сигнификантни стенози, брой имплантирани стентове или аортно–коронарни байпаси

Показател	HsCRP >3 mg/l				p
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Брой коронарни артерии със сигнификантни стенози					
0	7	24,1	1	3,7	<0,05
1	11	37,9	5	18,5	n.s.
2	8	27,6	8	29,6	n.s.
3	3	10,3	10	37,0	<0,05
Повече от 3	0	0,0	3	11,1	n.s.
Брой имплантирани интракоронарни стентове					
0	9	31,0	6	22,2	n.s.
1	13	44,8	5	18,5	<0,05
2	7	24,1	8	29,6	n.s.
3	0	0,0	8	29,6	<0,05
Осъществен аортокоронарен байпас					
0	28	96,6	22	81,5	n.s.
1	0	0,0	1	3,7	n.s.
3	1	3,4	1	3,7	n.s.
Повече от 3	0	0,0	3	11,1	n.s.

Таблица 6: Анализ на връзката между IL-6>2,13 pg/ml и честотата на броя коронарни артерии със сигнификантни стенози, брой имплантирани стентове или аортно–коронарни байпаси

Показател	IL-6>2,13 pg/ml				p
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Брой коронарни артерии със сигнификантни стенози					
0	7	30,4	1	3,0	<0,01
1	7	30,4	9	27,3	n.s.
2	5	21,7	11	33,3	n.s.
3	4	17,4	9	27,3	n.s.
Повече от 3	0	0,0	3	9,1	n.s.
Брой имплантирани интракоронарни стентове					
0	8	34,8	7	21,2	n.s.
1	8	34,8	10	30,3	n.s.
2	5	21,7	10	30,3	n.s.
3	2	8,7	6	18,2	n.s.
Осъществен аортокоронарен байпас					
0	22	95,7	28	84,8	n.s.
1	0	0,0	1	3,0	n.s.
3	1	4,3	1	3,0	n.s.
Повече от 3	0	0,0	3	9,1	n.s.

4.3. Резултати от сравнителния анализ на категориите данни до 6-ти месец

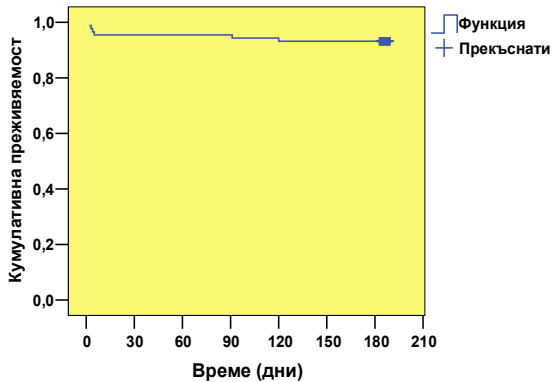
Групата без MACE се състои от 63 пациенти, а тази с MACE от 25. Двете групи се различават сигнификантно по показателите: пол, Killip class >1, депресия на ST >0,5 мм, лечение с: хепарин, клексан, бета-блокери, диуретик. Със значимо по-голям относителен дял в групата с MACE са: Killip class >1; депресия на ST >0,5 мм; лекувани с хепарин или диуретик, а с по-малък – мъже; лекувани: с клексан, с бета-блокери.

Сравнителният анализ на количествените данни показва, че:

- Двете групи се различават сигнификантно по креатинин, креатинкиназа, ФИ, тропонин, HsCRP, IL-6 и PAI-1;
- Със значимо по-високи средни стойности в групата с MACE са показателите: креатинин, креатинкиназа, тропонин, HsCRP, IL-6 и PAI-1, а с по-ниски стойности е ФИ;
- Разликата при тропонина е с гранична сигнификантност ($p < 0,1$).

4.4. Обща преживяемост

От 88 пациенти 6 (6,8%) са починали от изследваното заболяване за 6 месечния период на наблюдение. Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала до петия ден – 4 случая или 66,7% (2/3) от общия брой на починалите за времето на проследяване на 88 пациенти. Второ място по смъртност заема времето между 3-ия и 4-ия месец, когато са настъпили останалите два случая на смърт от сърдечен произход (33,3%). Преживяемостта е проследена и регистрирана до 189 дни (около 6 месеца). Петдневната преживяемост е около 96%, едно и двумесечната – също толкова, тримесечната – около 94%, шестмесечната – около 93%.



Фиг. 5: Функция на общата преживяемост

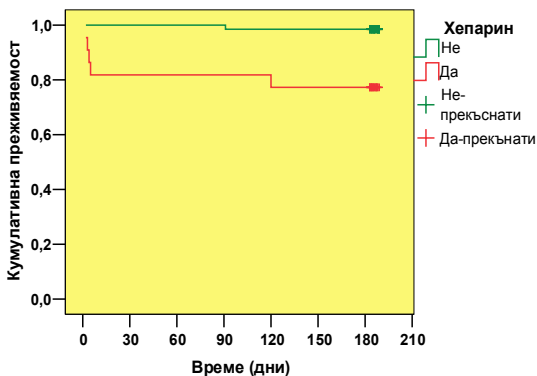
NSTE-ОКС е със сравнителни висока шестмесечна преживяемост – 93%.

4.4.1. Фактори влияещи върху общата преживяемост

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху преживяемостта при болните с NSTE-ОКС. За целта бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката за наличието на влияние се извърши с предназначения за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите пол, възраст над 65 год., артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, BMI>25, хиперхолестеролемия>5,2 mmol/l, фамилна обремененост с ИБС, предшестваш миокарден инфаркт, депресия на ST сегмента > 0,5 мм, ФИ <50%, Killip Class>1, хепарин, нискомолекулен хепарин (Clexan), бета-блоккер, диуретик, наднормен креатинин, креатинкиназа>180 UI/l, тропонин T>0,03 ng/ml, левкоцити > 9x10⁹/l, фибриноген>4 g/l, Hs CRP >3 mg/l, IL-6>2,13 pg/ml, PAI-1>14,09 ng/ml, АТ III < 80 %.

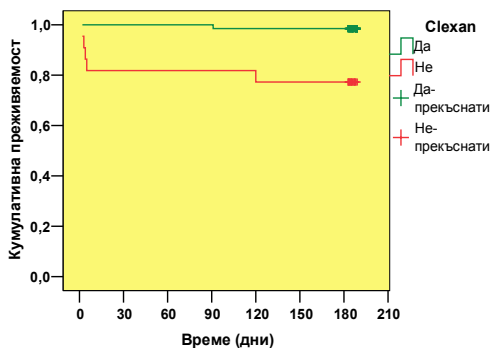
Преживяемостта на лекуваните с хепарин спада много бързо в рамките на първите няколко дни от проследяването, задържа се на

постоянно ниво до четвъртия месец, когато бележи нов спад и остава на това ниво (около 75%) до края на проследяването (фиг.6).



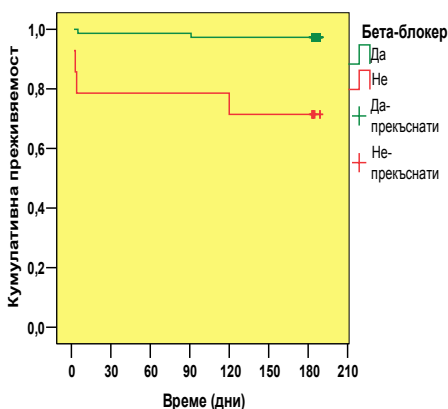
Фигура 6: Функции на преживяемостта според фактора хепарин

Проведеният анализ показва сигнификантно по-висока средна преживяемост на третираните с нискомолекулен хепарин Сlexане (с около един месец) спрямо тази на лекуваните с хепарин (фиг.7).



Фигура7: Функции на преживяемостта според фактора Сlexане

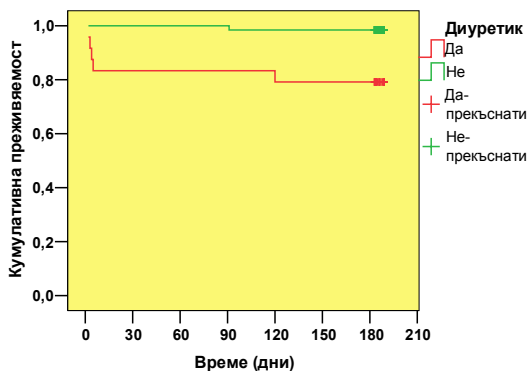
Преживяемостта на лекуваните с Сlexane болни спада много малко и то едва след третия месец от проследяването до около 97%. Проведеният анализ показва сигнификантно по-висока средна преживяемост на лекуваните с бета-блоккер (с около 40 дни) спрямо преживяемостта на болните, които не са приемали бета-блоккер (фиг.8).



Фигура 8: Функции на преживяемостта според фактора Бета-блоккер

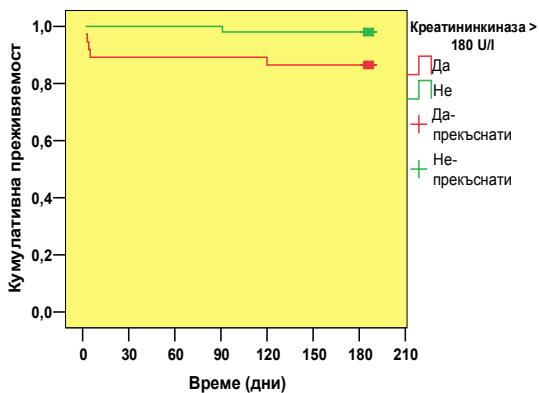
Преживяемостта на лекуваните с бета-блоккер спада много малко през първия и след третия месец от проследяването до около 97%.

Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер показва сигнификантно по-ниска средна преживяемост на групата болни лекувани с диуретик (с около един месец) спрямо групата, в която не е прилаган диуретик, поради липса на индикации за диуретично лечение. Болните лекувани с диуретик са болни с изразена СН при хоспитализацията (Killip Class 3 и 4) и са лекувани с диуретик венозно (фиг.9).



Фигура 9: Функции на преживяемостта според фактора диуретик

Преживяемостта на болните с NSTEMI (креатинкиназа > 180 U/l) спада много бързо в рамките на първите няколко дни от проследяването, задържа се на постоянно ниво до четвъртия месец, когато бележи нов спад и остава на това ниво (около 85%) до края на проследяването (фиг.10).



Фигура10: Функции на преживяемостта според фактора креатинкиназа

4.4.2. Количествена оценка на факторите влияещи върху шестмесечната преживяемост

За да се направи количествената оценка на установените с метода на Каплан-Майер фактори е приложен коксрегресионен анализ – единичен и множествен. В индивидуален план (табл. 22) се вижда, че:

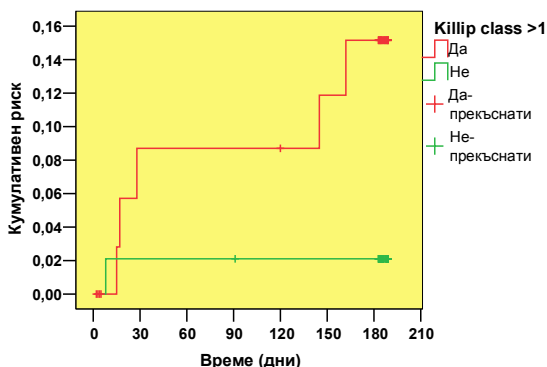
- ✓ Лечението с хепарин е свързано с по-висок риск за летален изход при болните с NSTEMI-ОКС;
- ✓ Лечението с клексан е протективен фактор намаляващ сигнификантно леталния риск ($p=0,01$);
- ✓ Протективен фактор е и приемът на бета блокер, който намалява значимо риска от смърт ($p=0,004$);
- ✓ Рискова е групата болни лекувани с диуретик;
- ✓ Повишената креатинкиназа >180 U/l също е свързана в определена степен с по-висок летален риск ($p=0,069$).

5.Хоспитализация за НАП

От 88 пациенти 6 (6,8%) са били хоспитализирани поради нестабилна ангина пекторис. Най-голяма честота на събитие се наблюдава през първия месец – 4 случая или 66,7% (2/3) от общия брой на всички хоспитализации. 15-дневната преживяемост без хоспитализиране за НАП е около 98%, едномесечната – около 95%, шестмесечната – около 93%. Максималният срок на проследяване и регистрирана преживяемост без хоспитализиране за НАП е била 189 дни (около 6 месеца).

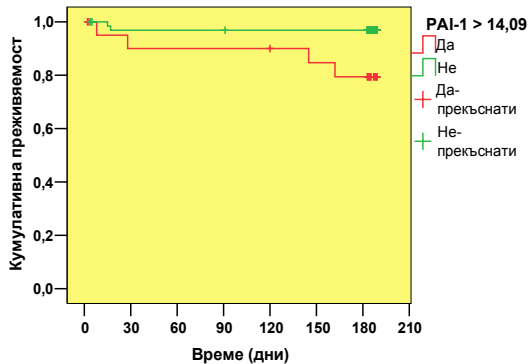
5.1.Фактори влияещи върху преживяемостта без хоспитализация за НАП

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху преживяемостта при пациентите, при които за 6 месечния период на проследяване не е настъпил рецидив на исхемия (НАП). Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер показва сигнификантно по-ниска средна преживяемост без хоспитализация по повод НАП при Killip Class > 1 (с около 13 дни) спрямо болните с клас 1. Шестмесечната преживяемост при пациентите с NSTEMI-ОКС, при които няма рецидивираща исхемия (хоспитализация за НАП), но при хоспитализацията са с Killip Class > 1, спада много бързо в рамките на първия месец от проследяването, задържа се на постоянно ниво до средата на петия месец, след което бележи няколко спада и стига до ниво около 85% в края на проследяването. Респективно на преживяемостта, рискът за хоспитализиране за НАП при Killip Class > 1 нараства много бързо и до значително по-високи стойности през първия и след петия месец на проследяването (фиг. 11).



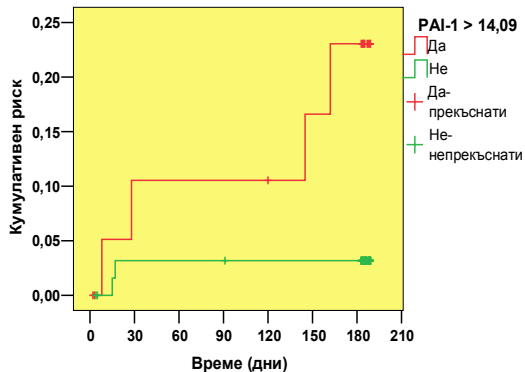
Фигура11: Функции на риска за хоспитализация за НАП според фактора Killip Class

Проведеният анализ показва сигнификантно по-ниска средна преживяемост при болните без рецидив на исхемия, довела до повторна хоспитализация за НАП, при пациентите с по-високи нива на PAI-1 ($PAI-1 > 14,09$), с около половин месец спрямо болните с по-ниски стойности. Преживяемостта при пациентите, при които в хода на проследяването не е настъпила хоспитализация за НАП при тези с високи нива на PAI-1 ($PAI-1 > 14,09$) спада бързо в рамките на първия месец от проследяването, задържа се на постоянно ниво до средата на петия месец, след което бележи няколко спада и стига до ниво около 80% в края на проследяването. Тези резултати са доказателство за неблагоприятното влияние на PAI-1 върху прогнозата при болните с НАП и ОМИ без ST сегмент елевация и показват, че високите нива на PAI-1 в серума са предиктор на по-висока смъртност до 6-ти месец при болните с NSTEMI-OKC, независимо от ЕКГ промените и стойностите на тропонина при хоспитализацията (фиг. 12).



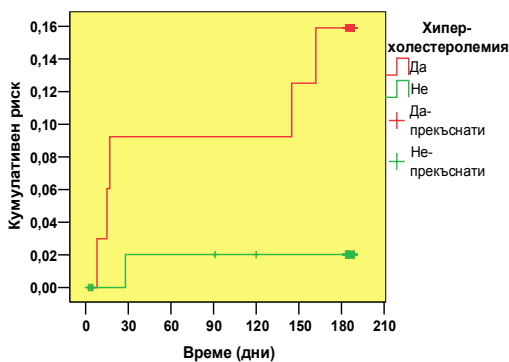
Фигура 12: Функции на преживяемостта без хоспитализация за НАП според фактора PAI-1

Повишените нива на PAI-1 са фактор за сигнификантно по-висок риск от рецидив на исхемия и хоспитализация по повод НАП ($p=0,026$ OR=6,8; 95%CI=1,2-37,4), (фиг. 13).



Фигура 13: Функции на риска за хоспитализиране за НАП според фактора PAI-1

При болните с NSTEMI-ОКС, хиперхолестеролемията има отношение към преживяемостта и към риска за изява на рецидивираща исхемия. Проведеният анализ показва сигнификантно по-ниска средна преживяемост без хоспитализация за НАП при болните с хиперхолестеролемиа (с около 14 дни) спрямо болните с по-ниски стойности на общия холестерол. Рискът за хоспитализация за НАП при болните с хиперхолестеролемиа нараства много бързо и до значително по-високи стойности през първите дни на проследяването и след петия месец (фиг.14).



Фигура14: Функции на риска за хоспитализиране за НАП според фактора хиперхолестеролемиа

5.2. Количествена оценка на факторите за хоспитализация за НАП през шестмесечния период на проследяване

За да се направи количествената оценка на установените с метода на Каплан-Майер фактори, е приложен коксрегресионен анализ – единичен и множествен. Факторите със самостоятелна предиктивна стойност относно по-висок риск от рецидив на исхемия и хоспитализация за НАП са: Killip Class >1, PAI-1 >14,09 ng/ml и хиперхолестеролемиа.

Наличието на Killip Class >1 е свързано с близо 7 пъти по-висок риск за хоспитализиране за НАП;

РАI-1 >14,09 ng/ml също е рисков фактор увеличаващ риска за хоспитализиране за НАП около 7 пъти;

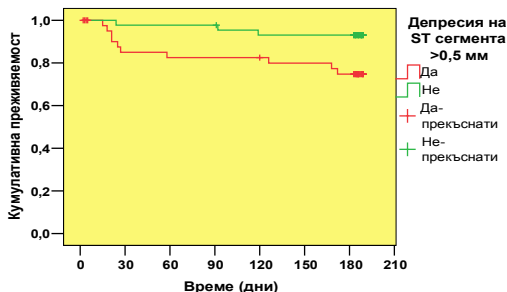
Хиперхолестеролемията е рисков фактор, свързан с близо 8 пъти по-висок риск за хоспитализация за НАП

6. Хоспитализация за остър миокарден инфаркт

От 88 пациенти 13 (14,8%) са били хоспитализирани поради остър миокарден инфаркт; Най-голяма честота на събитието се наблюдава през първия месец – 7 случая или 53,8% от общия брой на всички хоспитализации. Едномесечната преживяемост без хоспитализиране за ОМИ е около 92%, двумесечната – около 90%, тримесечната – около 89%, а шестмесечната – около 84%.

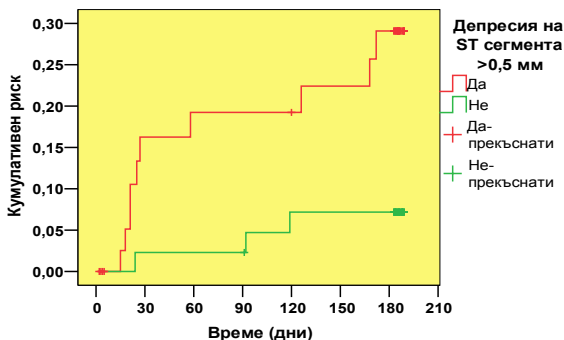
6.1. Фактори влияещи върху преживяемостта без хоспитализация за ОМИ.

Преживяемостта при болните без настъпил ОМИ, като усложнение в хода на проследяването, при NSTEMI-ОКС с депресия на ST сегмента >0,5 мм на ЕКГ спада бързо в рамките на първия месец от проследяването и значително по-бавно след това, достигайки ниво от около 75%, (фиг. 15). При болните с негативни Т вълни спадът е значително по-плавен, а крайната стойност – по-висока (около 95%).



Фигура15: Функции на преживяемостта без хоспитализация за ОМИ според фактора депресия на ST сегмента

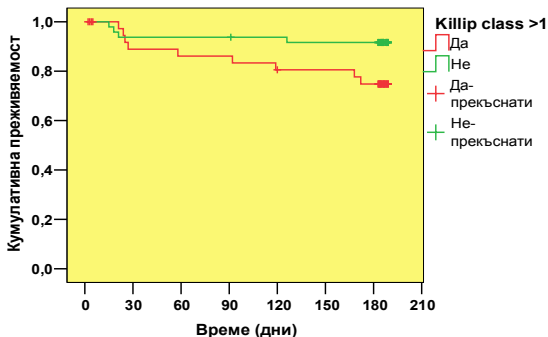
Рискът за настъпване на ОМИ след дехоспитализацията на болните с NSTEMI-ОКС с депресия на ST сегмента $>0,5$ мм е сигнификантно по-висок спрямо риска при болните с негативни Т вълни ($p=0,033$, $OR=4,06$; $95\%CI=1,1-14,8$), (фиг. 16).



Фигура16: Функции на риска за хоспитализация за ОМИ според фактора депресия на ST сегмента

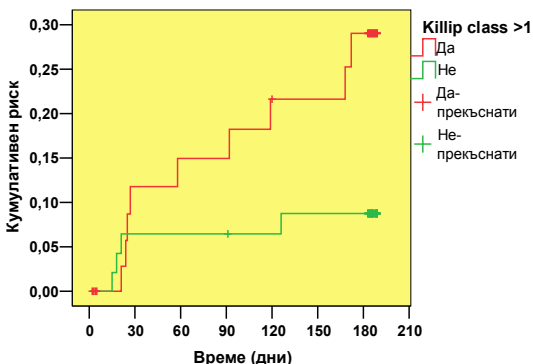
Депресията на ST сегмента при началната хоспитализация на болните с NSTEMI-ОКС е фактор за повишен риск при тези болни. Депресията на ST сегмента е включена като основен параметър при оценката степента на риска при ОКС в TIMI скалата и в GRACE модела за диференцирането на риска при болните с ОКС.

Преживяемостта при болните с Killip Class > 1 спада най-бързо в рамките на първия месец и е по-ниска за шестмесечния период в сравнение с преживяемостта на болните с Killip Class 1 (фиг.17).



Фигура 17: Функции на преживяемостта без хоспитализация за ОМИ според фактора Killip Class

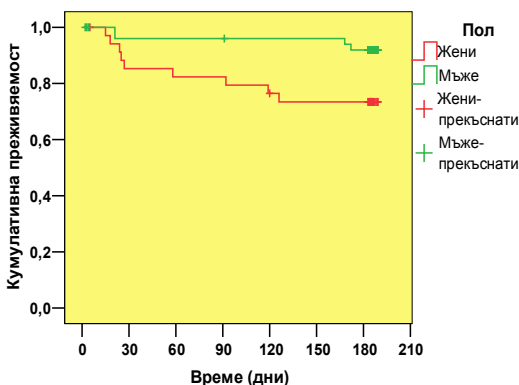
Рискът за хоспитализация за ОМИ при Killip Class > 1 нараства много бързо, перманентно и до значително по-високи стойности през целия период на проследяването ($p=0,057$, $OR=3,1$; $95\%CI=0,9-10,2$), (фиг. 18).



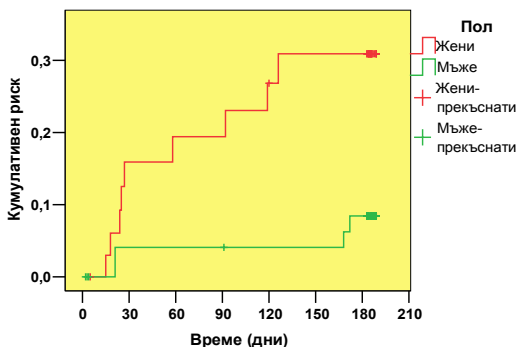
Фигура18: Функции на риска за хоспитализация за ОМИ според фактора Killip Class

Преживяемостта на жените пада най-бързо през първия месец от проследяването и по-плавно след това до началото на петия месец. В края на проследяването достига стойност около 75%. При мъжете спадът е значително по-малък както в началото, така и в края на периода на проследяване (фиг. 19).

Тези резултати са в унисон с известния факт, че NSTEMI-ОКС при жените е с по-неблагоприятен ход. При жените с ОКС, далечната прогноза е по-лоша и смъртността е по-висока. Една от причините за по-високата смъртност при жените с ОКС е настъпването на ОКС при жените в по-късна възраст. Респективно на преживяемостта, рискът от хоспитализация за ОМИ при жените нараства много по-бързо и до значително по-високи стойности от този на мъжете (p=0,029, OR=3,7; 95%CI=1,1-12,1), (фиг.20).



Фигура19: Функции на преживяемостта без хоспитализация за ОМИ според фактора пол



Фигура 20: Функции на риска за хоспитализиране за ОМИ според фактора пол

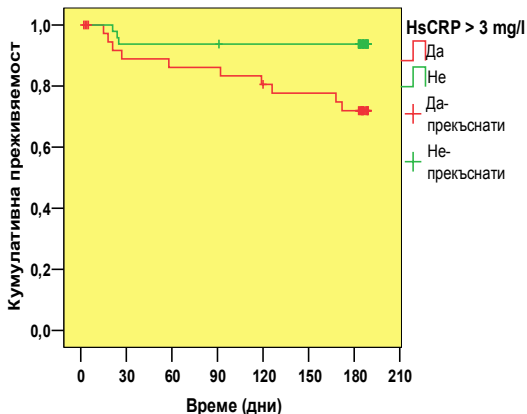
Известно е, че инфламаторният процес има основна роля в процеса на атеросклерозата и развитието на КБ. Проведени са редица проучвания върху активността на възпалителния процес при ОКС. На настоящия етап се смята, че възпалението има пряко отношение към вулнерабилността на коронарната атеросклеротична клапа и склонността ѝ към руптура. Повърхността на руптуриралата плака е силно тромбогенна и е предпоставка за формиране на оклудиращ или неоклудиращ тромб в коронарните артерии.

В разработката като маркери на възпалителната активност са изследвани: фибриноген, левкоцитен брой, hsCRP и IL-6. От тези показатели само hsCRP е със сигнификантна значимост относно рехоспитализация за ОМИ.

HsCRP.Проведеният анализ показва сигнификантно по-ниска средна преживяемост без хоспитализиране за ОМИ при болните с HsCRP >3 mg/l (с около 20 дни) спрямо тези с по-ниски стойности.

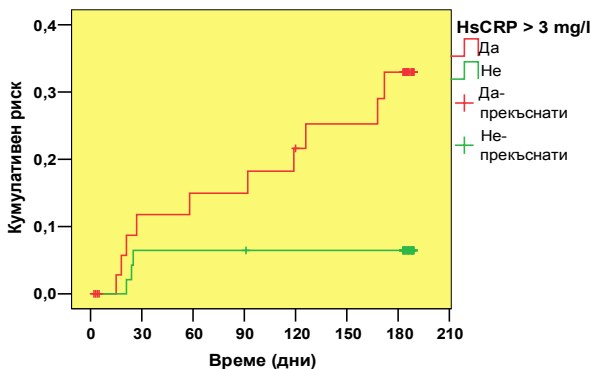
Преживяемостта без хоспитализация за ОМИ на болните, при нива на Hs CRP >3 mg/l спада перманентно през целия период на проследяването и достига ниво около 70% (фиг. 21). При по-ниски

стойности спадът на преживяемостта е само през първия месец, след което остава на постоянно ниво от около 95%.



Фигура 21: Функции на преживяемостта без хоспитализация за ОМИ според фактора HsCRP

Респективно на преживяемостта, рискът за хоспитализация за ОМИ при болните с по-високи нива на Hs CRP (>3 mg/l) нараства перманентно и до значително по-високи стойности (фиг. 22). Повисоките нива на hsCRP, като маркер на възпалителна активност са прогностичен фактор за повишен риск от исхемични коронарни инциденти, както и за повишен риск от смърт при болните с NSTEMI-ОКС ($p=0,017$, $OR=4,8$; $95\%CI=1,3-17,36$).

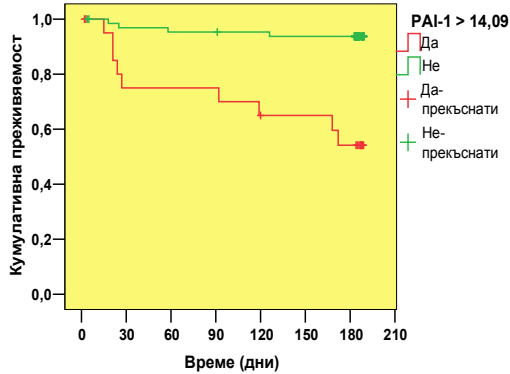


Фигура 22: Функции на риска за хоспитализация за ОМИ според фактора HsCRP

Ролята на hsCRP за възникване на MACE при болните с ОКС без ST сегмент елевация е добре валидирана в редица големи проучвания. Доказано е, че снижението на hsCRP значително намалява риска за възникване на остри коронарни събития. Настоящата разработка потвърждава, че при болните с NSTEMI-ОКС, hsCRP >3mg/ml е предиктор за повишен риск при тези болни.

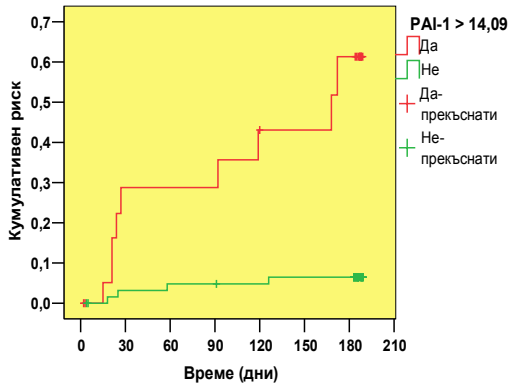
PAI-1 Проведеният анализ показва сигнификантно по-малко средно време без хоспитализиране за ОМИ при пациентите с PAI-1 >14,09 ng/ml (с около 44 дни) спрямо тези с по-ниски стойности.

Преживяемостта без хоспитализиране за ОМИ на болните с ниво на PAI-1 > 14,09 ng/ml пада бързо в рамките на първия месец от проследяването и значително по-бавно след това достигайки едно сравнително ниско ниво от около 55% , (фиг. 23).



Фигура 23: Функции на преживяемостта без хоспитализиране за ОМИ според фактора PAI-1

Рискът за хоспитализиране за ОМИ при нива на PAI-1 > 14,09 ng/ml нараства значително по-бързо и до значимо по-високи стойности спрямо риска при болните с по-ниски стойности на изследвания показател ($p < 0,001$, $OR = 8,9$; $95\%CI = 2,8-29,3$), (фиг. 24).



Фигура 24: Функции на риска за хоспитализиране за ОМИ според фактора PAI-1

6.2. Количествена оценка на факторите за хоспитализиране за ОМИ в шестмесечния период на проследяване

Женският пол е свързан с около 4 пъти по-висок риск от хоспитализация за ОМИ;

Наличието на Killip Class >1 е свързано с близо 3 пъти по-висок риск за хоспитализация за ОМИ;

HsCRP >3 mg/l увеличава риска за хоспитализация за ОМИ около 5 пъти;

PAI-1 >14,09 ng/ml също е рисков фактор, увеличаващ риска за хоспитализация за ОМИ около 9 пъти;

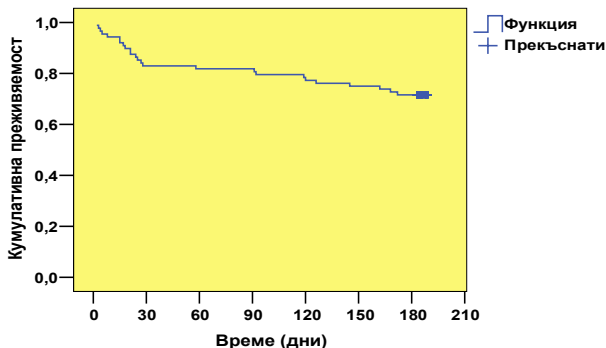
Депресия на ST сегмента > 0,5 мм също е свързана с по-висок риск за хоспитализиране за ОМИ – близо 4 пъти.

За да се отчете комбинираното влияние на установените фактори бе приложен множествен коксрегресионен анализ, резултатите от който са показани на табл. 34. В регресионното уравнение остават установените фактори без Killip Class >1. Влиянието на женския пол като рисков фактор се запазва до около 4 пъти ($p=0,031$, $OR=3,8$; $95\%CI=1,1-12,1$), а това на депресия на ST сегмента > 0,5 мм – до около 3 пъти; влиянието на HsCRP >3 mg/l намалява до около 4 пъти ($p=0,043$, $OR=3,9$, $95\%CI=1,04-15,07$); влиянието на PAI-1 >14,09 намалява до около 7 пъти ($p<0,001$, $OR=6,9$; $95\%CI=2,1-22,8$).

7. Анализ на преживяемостта без MACE (Major Adverse Cardiac Events)

При 25 (28,4%) от 88 пациенти са възникнали MACE. Най-голямата честота на MACE се наблюдава през първия месец – 15 случая или 60% от общия брой на всички събития. Едномесечната

преживяемост без MACE е около 83%, двумесечната – около 82%, тримесечната – около 81%, а шестмесечната – около 72.



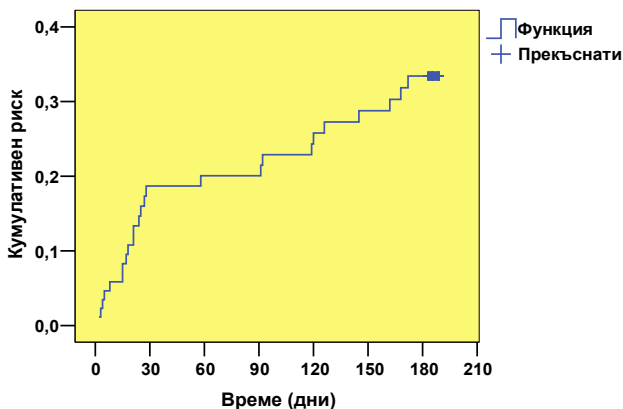
Фигура 25: Функция на преживяемостта без MACE

Таблица 7: Сравнителен анализ на честотното разпределение на категорийните демографски, клинични и лабораторни данни на болните в зависимост от изхода до 30-ти ден и след това до края на 6-ти месец

Показател	Без събития (n=63)		Със събития (n=25)		p
	n	%	n	%	
Мъже	42	66,7	11	44,0	0,058
АХ	53	84,1	21	84,0	n.s.
Диабет	12	19,0	12	48,0	0,009
Тютюнопушене (настоящи и бивши)	16	25,4	10	40,0	n.s.
Предшестващ МИ	20	31,7	8	32,0	n.s.
Фамилна обремененост с ИБС	5	8,1	3	12,5	n.s.
BMI > 25	17	27,0	7	28,0	n.s.
Killip Class >1	21	33,3	19	76,0	<0,001
Депресия на ST >0,5	27	42,9	17	68,0	0,057
Нитроглицерин	36	57,1	19	76,0	n.s.
Хепарин	11	17,5	11	44,0	0,014
Нискомолекулен хепарин (Сlexan)	52	82,5	14	56,0	0,014
Аспирин	63	100,0	25	100,0	n.s.
Бета-блоккер	57	90,5	17	68,0	0,020
АСЕ инхибитор	43	68,3	19	76,0	n.s.
Калциев антагонист	3	4,8	0	0,0	n.s.
Диуретик	12	19,0	12	48,0	0,009

Таблица 8: Сравнителен анализ на количествените демографски, клинични и лабораторни данни на болните в зависимост от изхода до 30-ти ден и след това до края на 6-ти месец

Показател	Без събития (n=63)		Със събития (n=25)		p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Възраст	64,38	9,62	67,60	9,88	n.s.
Холестерол (mmol/l)	5,71	1,39	5,52	1,40	n.s.
Триглицериди (mmol/l)	2,11	0,78	2,24	0,71	n.s.
Креатинин ($\mu\text{mol/l}$)	102,50	21,47	124,45	54,36	0,048
Креатинкиназа (U/l)	298,76	400,09	653,60	585,43	0,010
ФИ (%)	51,02	8,30	42,00	7,29	<0,001
Тропонин (ng/ml)	0,12	0,17	0,20	0,24	0,067
Левкоцити ($\times 10^9/l$)	8,07	2,62	8,69	3,20	n.s.
Фибриноген (g/l)	4,05	1,66	3,99	1,10	n.s.
HsCRP (mg/l)	8,80	30,31	30,62	47,37	<0,001
IL-6 (pg/ml)	6,69	20,66	29,90	54,22	<0,001
PAI-1 (ng/ml)	10,03	12,33	33,68	28,11	<0,001
АТ III (%)	104,47	11,87	102,68	14,01	n.s.



Фигура 26: Функция на риска за MACE

Рискът от възникване на нежелани събития е най-висок през първия месец след острия инцидент, между първи и трети месец се задържа на постоянно ниво и между трети и шести месец рискът за възникване на MACE се увеличава.

7.1. Количествена оценка на факторите свързани с преживяемостта без MACE (Major Adverse Cardiac Events)

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. За целта бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите пол, възраст над 65 год., артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, BMI>25, хиперхолестеролемия >5,2 mmol/l, фамилна обремененост с ИБС, предшестваш миокарден инфаркт, депресия на ST сегмента > 0,5 мм, ФИ <50%, Killip Class>1, хепарин, нискомолекулен хепарин (Clexan), бета-блокери, диуретик, наднормен креатинин, креатинкиназа>180 UI/l, тропонин T>0,03 ng/ml, левкоцити > 9x10⁹/l, фибриноген>4 g/l, Hs CRP >3 mg/l, IL-6>2,13

pg/ml, PAI-1>14,09 ng/ml, АТ III < 80 %. Със сигнификантно влияние се оказаха следните фактори: пол, възраст над 65 год., захарен диабет, депресия на ST сегмента > 0,5 мм, ФИ <50%, Killip Class>1, хепарин, нискомолекулен хепарин (Clexan), бета-блокер, диуретик, наднормен креатинин, креатинкиназа>180 U/l, тропонин Т>0,03 ng/ml, левкоцити > $9 \times 10^9/l$, фибриноген>4 g/l, Hs CRP >3 mg/l, IL-6>2,13 pg/ml, PAI-1>14,09 ng/ml%.

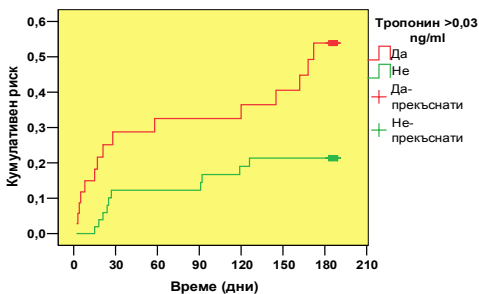
7.1.1. Фактори, които сигнификантно повишават риска от MACE

Фактори, които сигнификантно повишават риска от MACE при болните с NSTEMI-ОКС за шестмесечен период са: депресия на ST сегмента >0,5 мм (p=0,036, OR=2,46; 95%CI=1,06-5,7), тропонин Т>0,03 ng/ml (p=0,023, OR=2,5; CI=1,1-5,6), креатинкиназа >180 U/l (p=0,033, OR=2,4; 95%CI=1,07-5,3), женски пол (p=0,059, OR=2,1; 95%CI=0,97-4,7), възраст над 65 г.(p=0,043, OR=2,3; 95%CI=1,2-5,2), захарен диабет (p=0,007, OR=2,9; 95%CI=1,3-6,4), KillipClass> 1(p=0,001,OR=4,6;95%CI=1,8-11,6); левокамерна ФИ< 50% (p<0,001, OR=5,7; 95%CI=2,1-15,4), лечението с хепарин (p=0.007, OR=2,9; CI=1,3-6,5),; наднормен креатинин (p=0,001, OR=4,0; 95%CI=1,8-8,9); нива на HsCRP >3 mg/l (p<0,001, OR=8,3; 95%CI=2,8-24,2); повисоки нива на IL-6>2,13 (p=0,007, OR=5,2; 95%CI=1,5-17-5); PAI-1 > 14,09 ng/ml (p<0,001, OR=7,5; 95%CI=3,3-17,2). Не се установява разлика по отношение на фибриноген, левкоцитен брой и АТ III в двете групи болни.

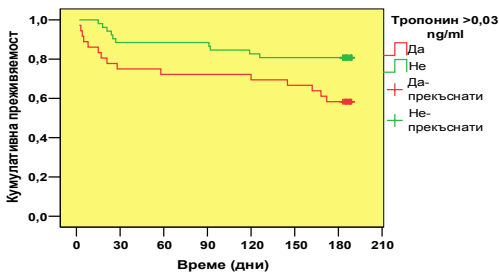
7.1.2.Оценка на биохимични маркери за повишен риск от MACE

7.1.2.1.Тропонин>0,03 ng/ml

Рискът за възникване на MACE при болните с NSTEMI-ОКС с тропонин >0,03 ng/ml нараства значително по-бързо и до значимо повисоки стойности (p=0,023, OR=2,5; CI=1,1-5,6), (фиг. 27).



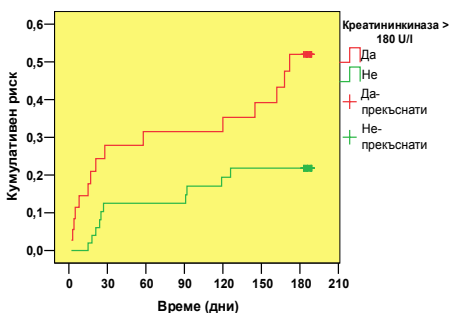
Фигура 4: Функции на риска за възникване на MACE според фактора тропонин



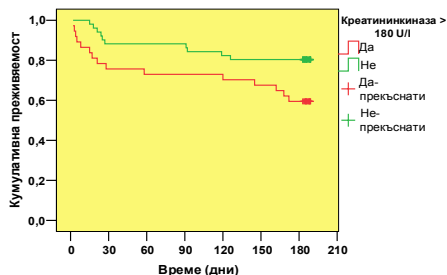
Фигура 28: Функции на преживяемостта без MACE според фактора Тропонин

7.1.2.2. Креатинкиназа >180 U/l

Рискът за възникване на MACE при болните с креатинкиназа >180 U/l нараства значително по-бързо и до значимо по-високи стойности спрямо болните с по-ниски стойности на изследвания показател ($p=0,033$, $OR=2,4$; $95\%CI=1,07-5,3$), (фиг.29).



Фигура 29: Функции на риска за възникване на MACE според фактора креатинкиназа

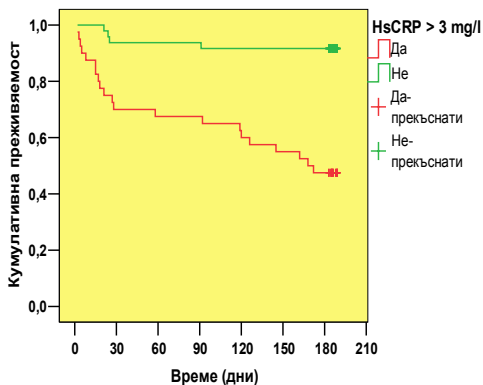


Фигура30: Функции на преживяемостта без MACE според фактора креатинкиназа

7.1.2.3.HsCRP

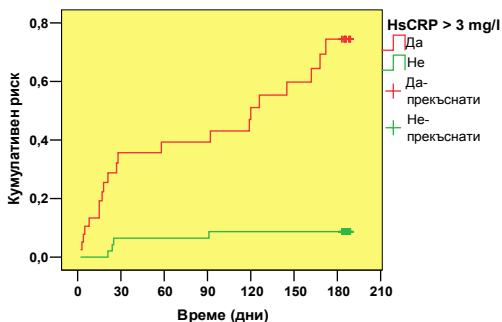
Преживяемостта без MACE на болните с нива на HsCRP >3 mg/l спада най-бързо през първия месец, перманентно през цялото проследяване и достига ниво около 50%. При болните с по-ниски стойности спадът на преживяемостта е най-чувствителен през първия месец, след което остава на почти постоянно ниво и в края на проследяването стига до около 90%. Преживяемостта при болните с NSTEMI-OKC с нива на HsCRP >3 mg/l е сигнификантно по-ниска. Нива

на HsCRP >3 mg/l са с голяма прогностична стойност относно по-висок риск от възникване на MACE при NSTEMI-ОКС. (фиг. 31).



Фигура31: Функции на преживяемостта без MACE според фактора HsCRP

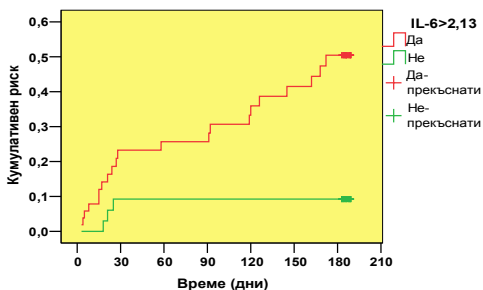
Рискът за MACE при нива на Hs CRP >3 mg/l нараства перманентно и до значително по-високи стойности ($p < 0,001$, $OR = 8,3$; $95\%CI = 2,8-24,2$), (фиг. 32).



Фигура32: Функции на риска за възникване на MACE според фактора HsCRP

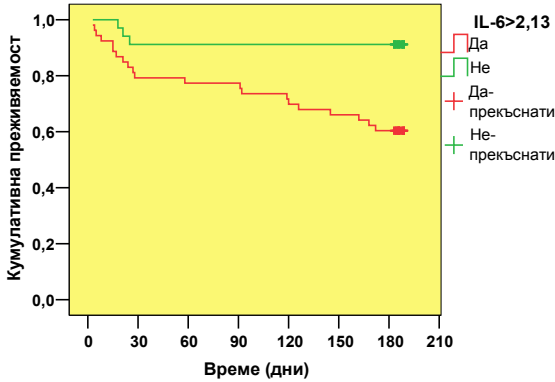
7.1.2.4.Интерлевкин 6

Проведеният анализ показва сигнификантно по-кратък свободен от събития период, при пациентите с по-високи нива на IL-6 > 2,13 (с около един месец) спрямо болните с NSTEMI-ОКС и по-ниски стойности на IL-6 (фиг. 33).



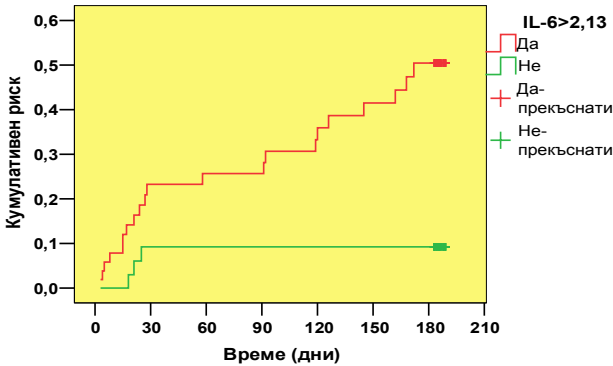
Фигура 5: Функции на риска за възникване на MACE според фактора интерлевкин 6 Рискът от MACE при болните с IL-6 > 2,13 pg/ml е по-висок ($p=0,007$, OR=5,2; 95% CI=1,5-17,5),

От фиг. 34 се вижда, че преживяемостта без MACE на болните с нива на IL-6 > 2,13 спада бързо в рамките на първия месец от проследяването и значително по-бавно след това достигайки ниво от около 60%. При болните с по-ниски стойности спадът е значително по-плавен, а крайната стойност – по-висока (около 90%), (фиг. 34).



Фигура 34: Функции на преживяемостта без MACE според фактора интерлевкин 6

Рискът за възникване на MACE при нива на IL-6 > 2,13 нараства значително по-бързо и до значимо по-високи стойности. Рискът от MACE при болните с IL-6 > 2,13 pg/ml е по-висок ($p=0,007$, $OR=5,2$; $95\%CI=1,5-17,5$), (фиг.35).

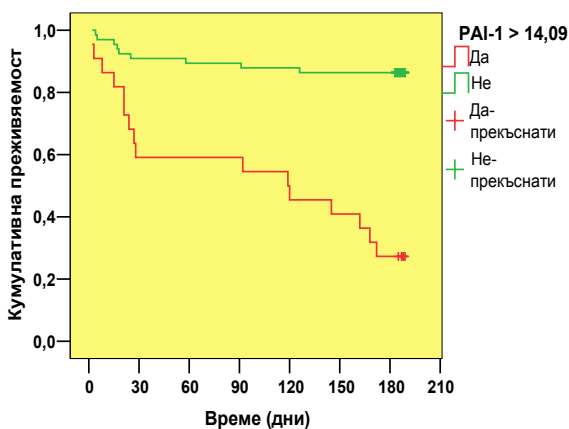


Фигура 35: Функции на риска за възникване на MACE според фактора интерлевкин 6

Проведеният анализ показва сигнификантно по-малко средно време без MACE при пациентите с PAI-1 > 14,09 (с около 66 дни) спрямо имащите по-ниски стойности.

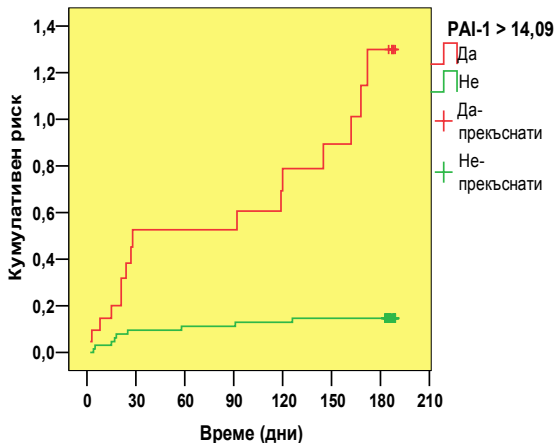
7.1.2.5. PAI-1

Преживяемостта без MACE на болните с нива на PAI-1 > 14,09 спада бързо в рамките на първия месец от проследяването и значително по-бавно след това, достигайки едно много ниско ниво от около 30%. При болните с по-ниски стойности спадът е значително по-плавен, а крайната стойност – по-висока (до около 85%).



Фигура 36: Функции на преживяемостта без MACE според фактора PAI-1

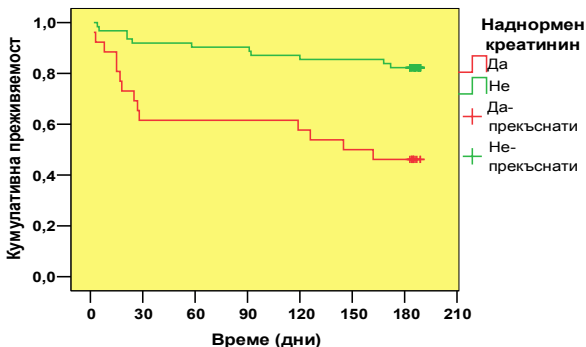
Рискът за възникване на MACE при повишени нива на PAI-1 > 14,09 ng/ml нараства значително по-бързо и до значимо по-високи стойности спрямо риска при по-ниски стойности на изследвания показател ($p < 0,001$, $OR = 7,5$; $95\%CI = 3,3-17,2$), (фиг. 37).



Фигура 37: Функции на риска за възникване на MACE според фактора PAI-1

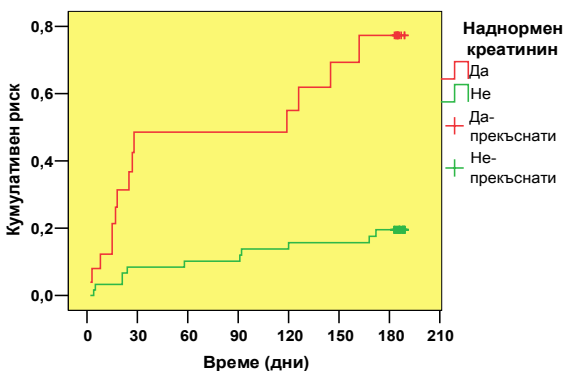
7.1.2.6. Наднормен креатинин

От фиг. 38 се вижда, че преживяемостта без MACE на болните с наднормен креатинин спада най-бързо през първия месец, перманентно през цялото проследяване и достига ниво около 45%. При нормални стойности на креатинина, спадът на преживяемостта при NSTE-ОКС е значително по-плавен и достига до около 85% (фиг. 38).



Фигура 38: Функции на преживяемостта без MACE според фактора креатинин

Рискът за MACE при болни с повишени стойности на креатинина и NSTE-ОКС нараства перманентно и до значително по-високи стойности ($p=0,001$, $OR=4,0$; $95\%CI=1,8-8,9$), (фиг. 39).

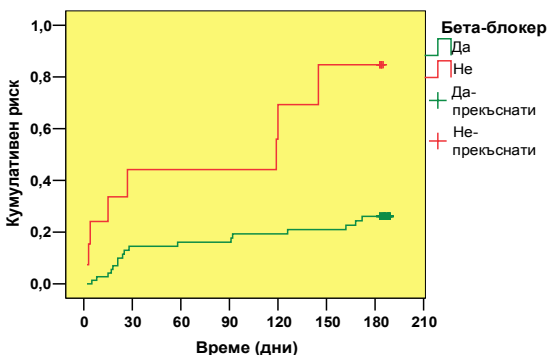


Фигура 39: Функции на риска за възникване на MACE според фактора креатинин

7.1.3. Протективни фактори, които намаляват риска от MACE

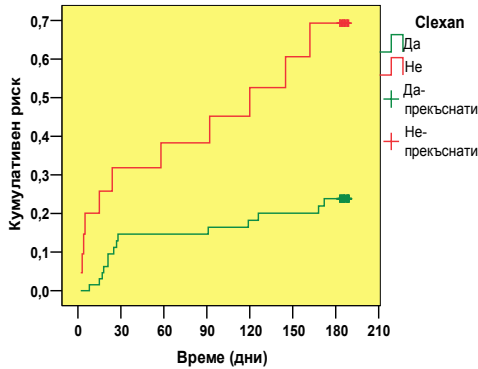
Протективни фактори са: лечение с клексан ($p=0,007$, $OR=0,34$; $95\%CI=0,15-0,7$), лечение с бета-блоккер ($p=0,005$, $OR=0,3$; $95\%CI=0,13-0,7$).

Рискът за MACE при лекуваните с бета-блоккер нараства много по-бавно и до значително по-ниски стойности през периода на проследяването, ($p=0,005$, $OR=0,3$; $95\%CI=0,13-0,7$), (фиг. 40).



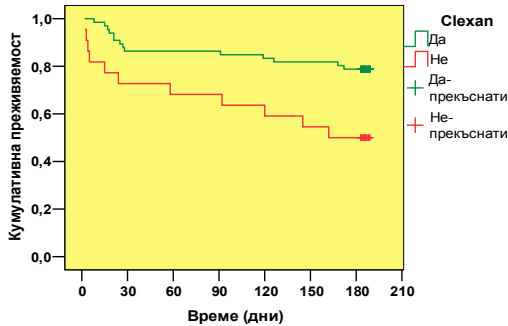
Фигура 40: Функции на риска за възникване на MACE според фактора бета-блоккер

Рискът за MACE при лекуваните с Слексан нараства много по-бавно и до значително по-ниски стойности през целия период на проследяването ($p=0,007$, $OR=0,34$; $95\%CI=0,15-0,7$), (фиг. 41).



Фигура 41: Функции на риска за възникване на MACE според фактора Слехане

В големите проучвания върху NSTEMI-OKC – ESSENCE, TIMI 11B и други двойно слепи рандомизирани клинични проучвания, се доказват предимствата на нискомолекулен хепарин Слехане пред нефракционирания хепарин относно по-добра близка и далечна прогноза при NSTEMI-OKC



Фигура42: Функции на преживяемостта без MACE според фактора Слехан

Преживяемостта без MACE на лекуваните с Слехан пада най-бързо в рамките на първия месец от проследяването и по-бавно след това. При останалите пациенти по-значителен спад се наблюдава през целия период, като крайното ниво е значително по-ниско от това

на лекуваните с Clexane (приблизително 50 към 80%). Рискът за МАСЕ при лекуваните с Clexane нараства много по-бавно и до значително по-ниски стойности през целия период на проследяването ($p=0,007$, $OR=0,34$; $95\%CI=0,15-0,7$),

7.2.Количествена оценка на факторите за възникване на МАСЕ в шестмесечния период на проследяване

- ✓ Женският пол е свързан с около 2 пъти по-висок риск за възникване на МАСЕ;
- ✓ Възрастта над 65 г. увеличава риска за МАСЕ около 2,3 пъти;
- ✓ Наличието на захарен диабет увеличава риска за МАСЕ около 3 пъти;
- ✓ Депресия на ST сегмента $> 0,5$ мм също е свързана с по-висок риск за възникване на МАСЕ – близо 2,5 пъти.
- ✓ Фракция на изтласкване на лявата камера по-малка от 50% увеличава риска за МАСЕ около 6 пъти;
- ✓ Наличието на Killip Class >1 при хоспитализацията е свързано с близо 4,6 пъти по-висок риск за възникване на МАСЕ;
- ✓ Тропонин T $>0,03$ ng/ml спрямо по-ниските стойности увеличава риска за МАСЕ около 2,5 пъти;
- ✓ Креатинкиназа > 180 U/l увеличава риска за МАСЕ около 2,4 пъти;
- ✓ Наднорменият креатинин е свързан с около 4 пъти по-висок риск за МАСЕ;
- ✓ HsCRP >3 mg/l увеличава риска около 8,3 пъти;
- ✓ IL-6 $>2,13$ pg/ml е рисков фактор за МАСЕ – 5,3 пъти;

- ✓ PAI-1 >14,09 ng/ml също е рисков фактор увеличаващ риска за MACE около 7,5 пъти;
- ✓ Приемът на Слехан и Бета-блокери намаляват риска за MACE, съответно с 66 и 70%.

За да се отчете комбинираното влияние на установените фактори бе приложен множествен коксрегресионен анализ

В регресионното уравнение остават факторите креатинин, HsCRP и PAI-1;

- ✓ Влиянието на наднормения креатинин като рисков фактор намалява до около 2,5 пъти;
- ✓ Влиянието на HsCRP >3 mg/l намалява до около 5,8 пъти;
- ✓ Влиянието на PAI-1 >14,09 ng/ml намалява до около 4,5 пъти

Стойностите на HsCRP >3 mg/l са свързани със статистически достоверно по-голям брой коронарни артерии със сигнификантни стенози и имплантирани интракоронарни стентове

Прогностичен модел

Направен е опит за разработване на прогностичен модел с оценка на самостоятелното и съвместно действие на установените в извадката фактори, които са свързани с повишен риск от смърт, ОМИ и рецидивизираща исхемия (MACE), при NSTEMI-OKC.

Освен тропонина, три от изследваните биохимични показатели са статистически достоверни прогностични фактори за възникване на MACE – креатинин, HsCRP и PAI-1. Във връзка с това бяха създадени четири прогностични групи.

Множествен коксрегресионен анализ: Със самостоятелна предиктивна стойност остават факторите пол, HsCRP, PAI-1 и депресия на ST сегмента;

- ✓ Влиянието на женския пол като рисков фактор е около 4 пъти;
- ✓ Влиянието на HsCRP >3 mg/l – около 4 пъти;
- ✓ Влиянието на PAI-1 >14,09 ng/ml – около 7 пъти;
- ✓ А това на депресия на ST сегмента > 0,5 мм – около 3 пъти

Рискови групи

С най-добра прогноза (с най-голяма преживяемост без MACE - средно 186 ± 6 дни) са пациентите, при които и трите фактора имат нормални стойности. Те се вземат като база за сравнение с отношение на шансовете равно на единица (група с нисък риск);

В групата с умерен риск влизат пациенти, при които единият от факторите е с наднормена стойност, а останалите два – с нормална. В тази група отношението на шансовете за възникване на MACE е в интервала от 3 до 10, а средната продължителност на времето без MACE е между 141 и 172 дни;

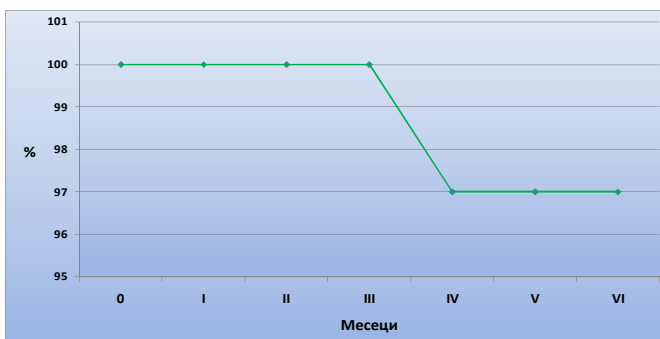
В групата с висок риск са пациентите, при които два от факторите са с наднормени стойности, а единият с нормална.

В групата с много висок риск са пациентите, при които и трите фактори са с наднормени стойности. Отношението на шансовете за възникване на MACE при тази група спрямо благоприятната е около 80, а средната продължителност без MACE – около 56 дни, в интервала от 14 до 99 дни.

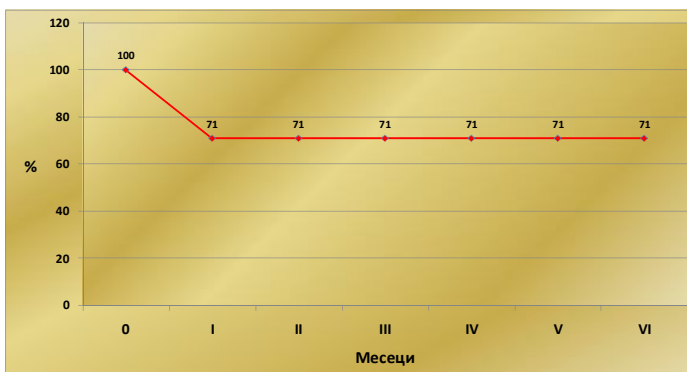
Групата на пациентите с наднормен креатинини и PAI-1, но с нормален HsCRP няма необходимата статистическа представителност и показателите отношение на шансовете и средна преживяемост не можаха да бъдат изчислени.

Може условно да се приеме, че са в интервала очертан от другите две комбинации. За тази група може да се каже, че отношението на шансовете се движи в диапазона 30-58, а средната преживяемост – 91-115 дни.

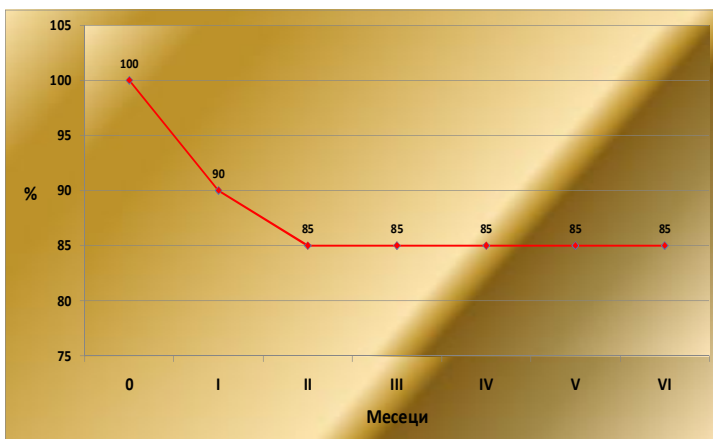
Динамиката на кумулативната преживяемост при наднормени стойности на съответните прогностични фактори е представена на фиг. 43 - фиг. 49.



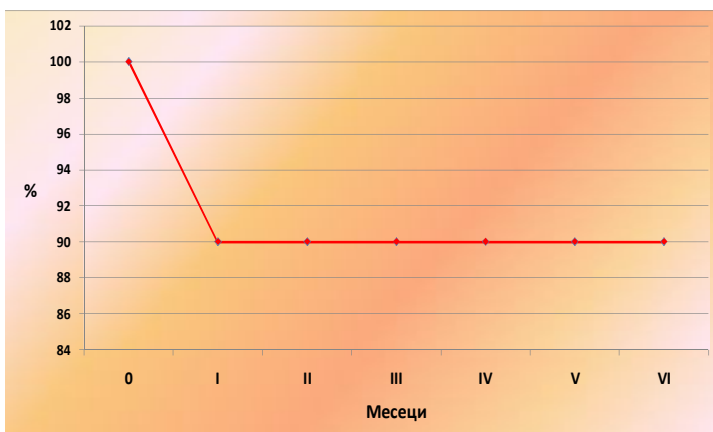
Фигура 43: Динамика на кумулативната преживяемост без MACE при нормални стойности на всички прогностични фактори



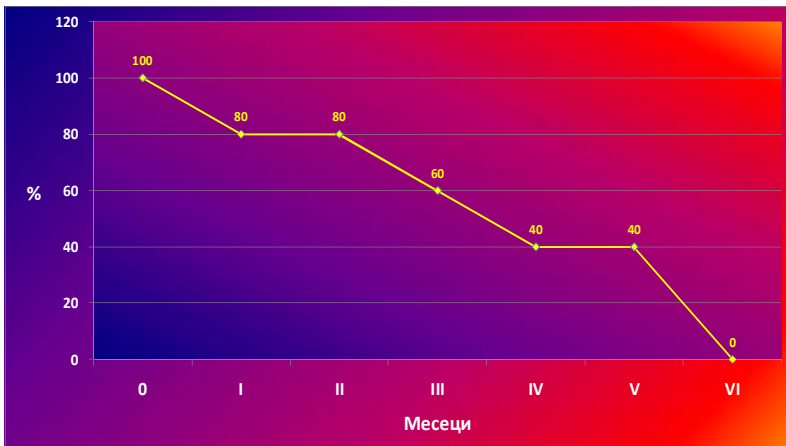
Фигура 44: Динамика на кумулативната преживяемост без MACE при нормални стойности на креатинин и HsCRP, и наднормена на PAI-1



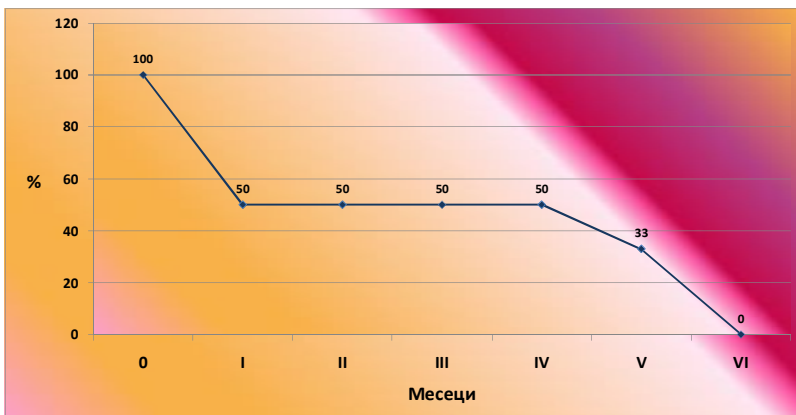
Фигура 45: Динамика на кумулативната преживяемост без MACE при нормални стойности на креатинин и PAI-1, и наднормена на HsCRP



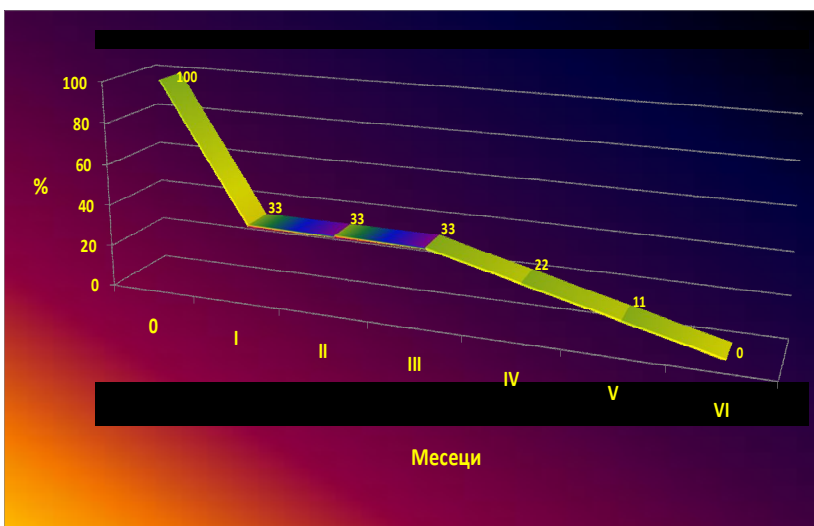
Фигура 46: Динамика на кумулативната преживяемост без MACE при нормални стойности на HsCRP и PAI-1, и наднормена на креатинин



Фигура 47: Динамика на кумулативната преживяемост без MACE при нормални стойности на креатинина и наднормени HsCRP и PAI-1



Фигура 48: Динамика на кумулативната преживяемост без MACE при нормални стойности на PAI-1 и наднормени креатинин и HsCRP



Фигура 49: Динамика на кумулативната преживяемост без MACE при наднормени стойности на всички прогностични фактори

8. Обобщение

При болните с NSTE-ОКС акуратната оценка на степента на риска заема съществено място в избора на стратегия за лечение. Не всички аспекти в стратификацията на риска при болните с NSTE-ОКС са детайлно изяснени. В научната литература се подчертава необходимостта от задълбочено изучаване и верифициране на различни фактори за повишен риск при NSTE-ОКС. Освен проучванията върху вулнерабилната плака се обръща внимание и на маркерите за вулнерабилна кръв, склонна към тромбообразуване. В унисон с препоръките на Европейското кардиологично дружество за идентифициране степента на риска при болните с NSTE-ОКС, в настоящата разработка са изследвани биохимични маркери на възпалителната, фибринолитичната активност и кардиомиоцитната некроза, с цел оценка на степента на риска при болни с NSTE-ОКС. От включените в проучването 88 болни с NSTE-ОКС, 52 (59,1 %) са

с НАП и 36 (40,9%) са с остър миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента. Крайната комбинирана точка на проучването е появата на големи сърдечни усложнения (MACE): смърт от сърдечен произход, повторен ОМИ, хоспитализация за НАП, по време на болничния престой и непосредствено след това до 30-ти ден и за шестмесечен период след началната хоспитализация за NSTEMI-ОКС. В проучването пациентите са разделени на 2 групи: първа група (63 болни) без събития до 30-ти ден и до 180-ти ден - с благоприятен клиничен ход на заболяването и втора група (25 болни) с усложнен ход с възникване на големи събития (MACE): смърт, рехоспитализация за НАП, рехоспитализация за нефатален ОМИ.

По време на болничното лечение и до 30-ти ден при 73 болни, заболяването е с благоприятен ход и при 15 са настъпили усложнения. В групата болни с усложнен клиничен ход преобладават болните с депресия на ST>0,5 mm, тропонин T>0,03ng/ml, Killip Class>1 и тютюнопушене. Със сигнификантно по-високи стойности в групата с MACE са: hsCRP ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$), PAI-1($p<0,001$), а с по-ниски стойности е левокамерната фракция на изтласкване - ФИ<50% ($p<0,001$). Разликата в креатинина и креатинфосфкиназата е с гранична сигнификантност – $p<0,1$, креатинин ($p=0,097$), креатинкиназа ($p=0,058$). Не се установява разлика по отношение на фибриноген, левкоцитен брой и АТ III в двете групи болни. Включените в настоящото проучване болни с NSTEMI-ОКС са със сравнително малко усложнения и с ниска смъртност (4,5%) по време на болничното лечение, като починалите по време на хоспитализацията са с NSTEMI. Селективна коронарна ангиография след дехоспитализацията до 30 ден, е осъществена при 56 (64%) от пациентите, като 29% от пациентите са с по една, 29% - с две коронарни артерии със сигнификантни стенози и 23% са с многоклонова коронарна болест. Стойности на hsCRP>0,03 mg/L са свързани, статистически достоверно, с по-голям брой коронарни артерии със сигнификантни стенози както и с по-голям брой имплантирани интракоронарни стентове ($p<0,05$). При сравнителния анализ на количествените демографски, клинични и лабораторни данни на болните в зависимост от изхода до 30-ти ден се установява

сигнификантна разлика в показателите: ФИ, hsCRP, IL-6 и PAI-1. В групата с MACE ФИ<50% (p<0,001), hsCRP>0,03 mg/L (p=0,02), IL-6>2,13 pg/ml (p=0,009), PAI-1>14,09 ng/ml (p<0,001) са фактори със сигнификантна значимост за повишен риск от неблагоприятни събития. При болните с NSTE-ОКС повишени нива на HsCRP>3mg/L са свързани с по-висок риск от усложнения (p=0,043; OR=4,8; 95%CI=1,3-17,5). Сигнификантно по-висок е риска от MACE до 30-ти ден и при болните с повишени нива на PAI-1>14,09 ng/ml (p<0,001; OR=5,8; 95%CI=2,2-15,4),

Направена е стратификация на риска от смърт за шестмесечен период според GRACE risk model. В групата с нисък риск (GRACE risk score≤88) са 40 от болните (45,5%) ; с умерен риск (GRACE risk score 88-118) са 26 (29,5%); с висок риск (GRACE risk score>118) са 22 болни (25%) и е анализирана преживяемостта на болните за 6 месечен период. За шестмесечния период на проследяване са починали 6 от 88 пациенти (6,8%) . Преживяемостта е проследена и регистрирана до 189 дни (около 6 месеца), вероятността за преживяемост до 6 месеца е около 93%. С единичен и множествен кокс регресионен анализ е направена количествена оценка на установените, с метода на Каплан-Майер фактори, за рехоспитализация за НАП и ОМИ през шестмесечния период на проследяване. От 88 пациенти 6 (6,8%) са били хоспитализирани поради нестабилна ангина пекторис. Със сигнификантна значимост за повишен риск за хоспитализация по повод на рецидивираща исхемия (НАП) са: Killip Class >1 (p=0,078, OR=7,1; 95%CI=0,8-61,3); PAI-1 >14,09 ng/ml (p=0,026, OR=5,9; 95%CI=1,07-31,8) и хиперхолестеролемия (p=0,62). Наличието на Killip Class >1 е свързано с близо 7 пъти по-висок риск от хоспитализиране за НАП. Повишените серумни нива на PAI-1>14,09 ng/ml също са рисков фактор, увеличаващ риска за рецидивираща исхемия около 7 пъти. Хиперхолестеролемията също е рисков фактор, свързан с приблизително 8 пъти по-висок риск за хоспитализация по повод на НАП.

За шестмесечния период 13 болни (14,8%) са хоспитализирани поради остър миокарден инфаркт. Според резултатите от проучването, самостоятелни предиктори на по-висок

риск от реинфаркт при болните с NSTEMI-ОКС са: женски пол, Killip Class >1, депресия на ST сегмента >0,5 мм, HsCRP >3 mg/l. В регресионното уравнение остават установените фактори без Killip Class >1 ($p=0,057$, OR=3,13; 95%CI=3.13-10,2); влиянието на женския пол като рисков фактор се запазва до около 4 пъти ($p=0,029$, OR=3,8; 95%CI=1,18-13,1); влиянието на HsCRP >3 mg/l намалява до около 4 пъти ($p=0,017$, OR=3,95; 95%CI=1.0-15,07); влиянието на PAI-1 >14,09 намалява до около 7 пъти ($p<0,001$, OR=6,9; 95%CI=2,1-22,8); а това на депресия на ST сегмента > 0,5 мм – до около 3 пъти ($p=0,033$, OR=2,98; 95%CI=0,8-10,9).

За оценка на фактори, оказващи влияние върху комбинираната крайна точка на проучването – MACE е приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. При 25 (28,4%) от 88 пациенти са възникнали MACE. Най-голяма честота на MACE се наблюдава през първия месец – 15 случая или 60% от общия брой на всички събития. Едномесечната преживяемост без MACE е около 83%, двумесечната – около 82%, тримесечната – около 81%, а шестмесечната – около 72%. Със сигнификантно влияние по отношение на риска са следните фактори: женски пол, възраст над 65 год., Killip Class, ФИ, депресия на ST сегмента, КФК>180 U/l, повишен тропонин T, HsCRP, IL-6, PAI-1, наднормен креатинин. Левкоцитният брой > $9 \times 10^9/l$, фибриноген >4 g/l, понижените нива на АТ<80% не са показателни за степента на риска при болните с NSTEMI-ОКС.

Женският пол е свързан с около 2 пъти по-висок риск за възникване на MACE. Възрастта над 65 г. увеличава риска за MACE около 2,3 пъти. Наличието на захарен диабет увеличава риска за MACE около 3 пъти. Наднорменият креатинин е свързан с около 4 пъти по-висок риск за MACE. Наличието на Killip Class >1 при хоспитализацията е свързано с близо 4,6 пъти по-висок риск за възникване на MACE. Депресия на ST сегмента > 0,5 мм също е свързана с по-висок риск за възникване на MACE – близо 2,5 пъти. Фракция на изтласкване на лявата камера по-малка от 50% увеличава

риска за MACE около 6 пъти. Тропонин T > 0,03 ng/ml спрямо по-ниските стойности увеличава риска за MACE около 2,5 пъти. Креатинкиназа > 180 U/l увеличава риска за MACE около 2,4 пъти. HsCRP > 3 mg/l увеличава риска около 8,3 пъти, IL-6 > 2,13 pg/ml е рисков фактор за MACE – 5,3 пъти, PAI-1 > 14,09 също е рисков фактор увеличаващ риска за MACE около 7,5 пъти. Лечението с клексан и приемът на бета-блокери намаляват риска за MACE, съответно с 66 и 70%. В регресионното уравнение остават факторите креатинин, HsCRP и PAI-1; като влиянието на наднормения креатинин като рисков фактор намалява до около 2,5 пъти; влиянието на HsCRP > 3 mg/l намалява до около 5,8 пъти; влиянието на PAI-1 > 14,09 намалява до около 4,5 пъти. Разработен е прогностичен модел с оценка на самостоятелното и съвместно действие на установените в извадката фактори, които са свързани с повишен риск от смърт, ОМИ и рецидивираща исхемия (MACE), при NSTEMI-ОКС. Освен тропонина, четири от изследваните биохимични показатели са статистически достоверни прогностични фактори за възникване на MACE – креатинин ($p=0,001$), HsCRP ($p<0,001$), IL-6 ($p=0,007$) и PAI-1 ($p<0,001$). Във връзка с това са създадени четири прогностични групи: с нисък, с умерен, висок и много висок риск от големи усложнения (смърт, ОМИ, рецидивираща исхемия). Отношението на шансовете (OR) при 95% ДИ (OR) е: HsCRP > 3 mg/l (OR=8,295; 95% CI=2,842-24,21); IL-6 > 2,13 pg/ml (OR=5,267; 95% CI=1,572-17,693), PAI-1 > 14,09 ng/ml (OR=7,543; 95% CI=3,309-17,193).

Рискът за MACE при лекуваните с клексан нараства много по-бавно и до значително по-ниски стойности през целия период на проследяването. В големите проучвания върху NSTEMI-ОКС – ESSENCE, TIMI 11B и други двойно слепи рандомизирани клинични проучвания, се доказват предимствата на нискомолекулярния хепарин Слехане пред нефракционирания хепарин относно по-добрата близка и далечна прогноза при NSTEMI-ОКС. Рискът за MACE на лекуваните с бета-блокери нараства много по-бавно и до значително по-ниски стойности през периода на проследяването.

Рискът за възникване на MACE при болните с депресия на ST сегмента $>0,5$ мм нараства значително по-бързо и е сигнификантно по-висок в сравнение с NSTEMI-ОКС с негативни Т вълни на ЕКГ. Депресията на ST сегмента $>0,5$ мм е детерминанта на повишен риск от исхемични събития и смърт при NSTEMI-ОКС. Депресията на ST сегмента при хоспитализацията на болните с NSTEMI-ОКС е фактор за повишен риск при тези болни и е включена като основен параметър при оценката степента на риска при ОКС в TIMI скалата и в GRACE модела за диференцирането на риска при болните с ОКС. Резултатите от разработката потвърждават прогностичната стойност на ЕКГ промените, изразяващи се в депресия на ST сегмента, при хоспитализацията на болните с NSTEMI-ОКС, като силен самостоятелен предиктор за исхемични коронарни събития и по-висока смъртност при NSTEMI-ОКС.

Рискът за възникване на MACE при болните с NSTEMI-ОКС с тропонин Т $>0,03$ ng/ml нараства значително по-бързо и до значимо по-високи стойности. Преживяемостта без MACE на болните с NSTEMI-ОКС с повишен тропонин Т $>0,03$ ng/ml спада бързо в рамките на първия и петия месец от проследяването, достигайки ниво от около 58%. В случаите с NSTEMI-ОКС с по-ниски стойности на тропонин Т, спадът е значително по-плавен, а крайната стойност – по-висока (около 80%). Повишеният тропонин при NSTEMI-ОКС, който е белег на кардиомиоцитната некроза е и биохимичен маркер за по-висок риск от усложнения и смърт. В целия спектър на острите коронарни синдроми, повишените нива на тропонините (Tn) идентифицират болните с висок риск и по-лоша близка и далечна прогноза и са основен фактор за стратификацията на риска и стратегията за лечение на болните с NSTEMI-ОКС.

В разработката като маркери на възпалителната активност са изследвани: фибриноген, левкоцитен брой, hsCRP и IL-6. Проведеният анализ показва сигнификантно по-ниска средна преживяемост без хоспитализиране за ОМИ при болните с по-високи нива на С-реактивния протени - HsCRP >3 mg/l, спрямо болните с по-ниски стойности. Рискът за хоспитализация за ОМИ при болните

с по-високи нива на Hs CRP (>3 mg/l) нараства перманентно и до значително по-високи стойности. По-високите нива на hsCRP, като маркер на възпалителна активност са прогностичен фактор за повишен риск от исхемични коронарни инциденти, както и за повишен риск от смърт при болните с NSTEMI-ОКС. Ролята на hsCRP за повишен риск от MACE при болните с ОКС без ST сегмент елевация е добре валидирана в редица големи проучвания. Доказано е, че снижението на hsCRP значително намалява риска за възникване на остри коронарни събития. Настоящата разработка потвърждава, че при болните с NSTEMI-ОКС, по-високите нива на hsCRP са самостоятелен предиктор за повишен риск при тези болни. При анализирани данните от проучването за нивата на HsCRP, средната преживяемост без MACE е сигнификантно по-ниска при болните с нива на HsCRP >3 mg/l (с около 54 дни) спрямо болните с по-ниски стойности. Преживяемостта без MACE на болните с нива на HsCRP >3 mg/l спада най-бързо през първия месец, перманентно през цялото проследяване и достига ниво около 50%. При болните с по-ниски стойности спадът на преживяемостта е най-чувствителен през първия месец, след което остава на почти постоянно ниво и в края на проследяването стига до около 90%. Нива на HsCRP >3 mg/l са със значима прогностична стойност относно по-висок риск от възникване на MACE при NSTEMI-ОКС. Стойностите на HsCRP >3 mg/l са свързани със статистически достоверно по-голям брой коронарни артерии със сигнификантни стенози и имплантирани интракоронарни стентове

При изследване нивата на IL-6, средното време без MACE при пациентите с по-високи нива на IL-6 $>2,13$ pg/ml е сигнификантно по-малко (с около един месец) спрямо болните с NSTEMI-ОКС и нива на IL-6 $<2,13$ pg/ml. Преживяемостта без MACE на болните с нива на IL-6 $>2,13$ pg/ml спада бързо в рамките на първия месец от проследяването и значително по-бавно след това достигайки ниво от около 60%. При болните с по-ниски стойности спадът е значително по-плавен, а крайната стойност – по-висока (90%). Рискът за възникване на MACE при нива на IL-6 $>2,13$ pg/ml нараства значително по-бързо и достига сигнификантно по-високи стойности.

HsCRP и Tn имат независима адитивна предиктивна стойност при NSTEMI-ОКС и комбинираното им изследване подобрява стратификацията на риска. Според редица автори при ОКС само 15% от болните с hsCRP < 3 mg/L ($p < 0,001$) се рехоспитализират по повод на рецидивираща исхемия или ОМИ, като при болните с по-нисък hsCRP ($\leq 2,5$ mg/L) процентът е още по-малък (13%), но при болните с hsCRP от 2,6 до 8,6 mg/L, процентът на рехоспитализациите по повод НАП/ОМИ е 42% и 67% при болни с hsCRP $\geq 8,7$ mg/L ($p < 0,001$). В проучванията досега, стойност на hsCRP < 3 mg/L е свързана с нисък риск, стойност > 3 mg/L е предиктор на повишен риск от ОМИ, рецидивираща исхемия и рестеноза след РТСА, а стойности над 10 mg/L са с най-голяма предсказваща стойност относно повишен риск от смърт. Тъй като hsCRP е независим и адитивен към Tn прогностичен фактор, при болните с NSTEMI-ОКС се препоръчва комбинираното им изследване. При болните с ОКС без ST-сегмент елевация повишеният CRP при хоспитализацията е самостоятелен предиктор на по-висока смъртност дори при болни с нормален тропонин. Според доста проучвания CRP е независим предиктор на лоша прогноза при болните с ОКС. В проучването FRISC-2 (Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) повишените нива на интерлевкин 6 (IL-6), са независим маркер за по-висок риск от смърт. Повишените нива на IL-6 корелират с нивата на hs-CRP, но се оценяват като самостоятелен прогностичен фактор. В научната литература има данни, че повишеният IL-6 корелират с другите РФ за КБ, но ролята на IL-6 като етиопатогенетичен фактор за КБ остава неясна. В две проучвания FRISC-2 и PURSUIT се съобщава, че най-голяма полза от инвазивната стратегия при лечение на НАП има при болни с повишен IL-6. Относно фибриногена и ролята му при NSTEMI-ОКС, в научната литература няма достатъчно данни. В проучването FRISC, в което са включени 917 болни, проследени 37 месеца, са изследвани hsCRP и фибриноген. Резултатите показват, че повишените нива на hsCRP са независим предиктор за смърт, но не и за ОМИ, а повишеният плазмен фибриноген е независим предиктор за реинфаркт и по-висока смъртност в хода на 5 и 37 месечно проследяване. Повишеният риск от смърт при по-високи нива на hsCRP и повишен фибриноген е

установен за всички стойности на Tn. Напоследък изследванията са насочени към изучаване на генетичните варианти на гена за фибриноген и фенотипа при МИ. Резултатите от настоящото проучване не доказват сигнификантна връзка между по-високите стойности на фибриногена и последващия усложнен ход на заболяването при болните с NSTEMI-ОКС, което потвърждава резултатите получени досега от други автори.

Съществуват публикации за установена зависимост между повишеното ниво на PAI-1 и по-висок риск от реинфаркт и смърт, но тази зависимост не е достатъчно добре проучена. Освен това, единични са научните съобщения за предиктивната стойност на PAI-1 при NSTEMI-ОКС, като влиянието на PAI-1 върху клиничния ход на НАП е слабо проучено. Резултатите от анализа за влиянието на нивата на инхибитора на активатора на плазминогена тип 1 (PAI-1) върху честотата на рецидив на исхемия, повторен ОМИ както и върху смъртността за шестмесечен период, показват по-ниска средна преживяемост при болните без рецидив на исхемия при пациентите с по-високи нива на PAI-1 ($PAI-1 > 14,09 \text{ ng/ml}$) с около половин месец спрямо болните с по-ниски стойности. Преживяемостта при пациентите, при които в хода на проследяването не е настъпила хоспитализация за НАП, при тези с високи нива на PAI-1 ($PAI-1 > 14,09 \text{ ng/ml}$) спада бързо в рамките на първия месец от проследяването, задържа се на постоянно ниво до средата на петия месец, след което бележи няколко спада и стига до ниво около 80% в края на проследяването. Тези резултати са доказателство за неблагоприятното влияние на PAI-1 върху прогнозата при болните с НАП и ОМИ без ST сегмент елевация и показват, че високите нива на PAI-1 в серума са предиктор на по-висока смъртност до 6-ти месец при болните с NSTEMI-ОКС. По-високите нива на PAI-1 са свързани с повишен риск от рецидив на остри исхемични инциденти (повторни хоспитализации за НАП и/или ОМИ) при проследяваната група болни с NSTEMI-ОКС. Рискът за хоспитализиране за НАП при болните с нива на PAI-1 $> 14,09 \text{ ng/ml}$ нараства бързо и до значително по-високи стойности през първия и след петия месец на проследяването. По-високите серумни нива на PAI-1 се намират при пациентите, при

които настъпва реинфаркт за периода на проследяване. Проведеният анализ на серумните нива на PAI-1 показва сигнификантно по-малко средно време без хоспитализиране за ОМИ при пациентите с PAI-1 > 14,09 (с около 44 дни) спрямо пациентите с по-ниски стойности. При анализ на преживяемостта на болните, които не са хоспитализирани за повторен ОМИ, но са високи нива на PAI-1 (> 14,09), се установява бърз спад на преживяемостта в рамките на първия месец от проследяването и значително по-бавно намаляване на преживяемостта след това, достигайки едно сравнително ниско ниво от около 55%. При болните с по-ниски стойности на PAI-1 (<14,09 ng/ml) спадът на преживяемостта е значително по-плавен, а крайната стойност – по-висока (до около 95%). Пациентите с NSTEMI-ОКС и повишени нива на PAI-1 са с по-лоша прогноза и са с значимо по-висок риск от реинфаркт и смърт.

Проведеният анализ показва сигнификантно по-кратък период свободен от събития при пациентите с PAI-1 > 14,09 ng/ml (с около 66 дни) спрямо болните с по-ниски стойности. Преживяемостта без МАСЕ на болните с нива на PAI-1 > 14,09 ng/ml спада бързо в рамките на първия месец от проследяването и значително по-бавно след това, достигайки едно много ниско ниво от около 30%. При болните с по-ниски стойности спадът е значително по-плавен, а крайната стойност – по-висока (85%). Рискът за възникване на МАСЕ при повишени нива на PAI-1 > 14,09 ng/ml нараства значително по-бързо и до значимо по-високи стойности в сравнение с риска при болни с NSTEMI-ОКС с по-ниски стойности на изследвания показател.

Промените в коагулацията и фибринолитичната активност на кръвта при болните с NSTEMI-ОКС също са обект на изследване, тъй като при формирането на остра интракоронерна тромбоза участват вулнералибна плака и патологични промени в коагулацията и фибринолитичната и антифибринолитична активност на кръвта. Предполага се, че АТ III като инхибитор на тромбина и фактор Ха може да играе определена роля в етиопатогенезата на НАП и ОМИ. Понижената активност на АТ III при болни с ОКС е слабо проучена. Има единични научни съобщения върху ролята на понижената

активност на АТ III, като прогностичен фактор при болни с NSTEMI-ОКС с противоречиви резултати. Данните от настоящата разработка показват, че активността на АТ III при болните с NSTEMI-ОКС се променя незначително и понижената му активност не се определя като РФ за усложнен клиничен ход на заболяването както в острия така и в хроничния стадий.

Според някои автори плазменото ниво на PAI-1 е независим предиктор за сърдечно-съдови събития при клинично здрави и на по-висок риск от усложнения при пациенти с ОКС. Нарушенията в системата плазмин/плазмин активатор имат важна роля в прогресията на атеросклеротичните лезии. В съдовата стена на увредения коронарен съд се продуцира повече PAI-1 и нивото на локалния плазмин спада, повишеното ниво на PAI-1 има отношение към клетъчния състав на атеросклеротичната плака, както и към намалена фибринолитична активност на кръвта. В научната литература има данни, че високите нива на PAI-1 са свързани с прогресията на симптомите на КБ и развитие на ОМИ. Според някои автори високите нива на PAI-1 са предиктор на последващ ОМИ при пациенти със стабилна ангина пекторис (САП) и са свързани с ангиографски данни за прогресия на коронарната склероза при млади мъже. В допълнение генният полиморфизъм на промоторната зона на PAI-1 гена обуславя по-висока концентрация на PAI-1 и по-честа изява на нестабилна ангина пекторис (НАП). Досега PAI-1 като прогностичен фактор при NSTEMI-ОКС не е добре проучен. Резултатите от настоящото проучване доказват, че повишените нива на PAI-1 при болните с NSTEMI-ОКС са силен независим предиктор на по-висок риск от смърт и рехоспитализация за НАП/ОМИ за шестмесечния период на проследяване.

При комплексната оценка на биохимични маркери на възпалението, фибринолитичната активност, коагулацията, кардиомицитната некроза и отношението им към степента на риска от рецидивираща ангина пекторис, повторен остър миокарден инфаркт (ОМИ) и смърт при болни с NSTEMI-ОКС, С-реактивният протеин (hsCRP), интерлевкин 6 (IL-6), инхибиторът на активатора

на плазминогена тип-1 (PAI-1) са с висока предиктивната стойност . Изследването на тези биохимични маркери при болни с остър коронарен синдром (ОКС) подпомага оценката на риска от усложнения и смърт.

Резултатите от настоящото проучване относно прогностичното значение на изследваните маркери на възпалителна и фибринолитична активност при болни с NSTEMI-ОКС допринася за по-детайлна стратификация на риска както при болните с неповишен тропонин, така и при болните с повишен тропонин. Изследването на hsCRP и PAI-1 в рутинната практика би подпомогнало от диференцирането на болните с NSTEMI-ОКС с висок риск от сърдечно-съдови усложнения, които според GRACE risk score попадат в групата с нисък и умерен риск. Определяне нивата на hsCRP и PAI-1, в контекста на общоприетите биохимични маркери при NSTEMI-ОКС, може да послужи като основание за различен терапевтичен подход при болните с повишени hsCRP и PAI-1, приложение на по-високи дози статини, по-мощна анти тромбозна и антиагрегантна терапия, както и за разширяване на индикациите за ранна инвазивна стратегия при болните с NSTEMI-ОКС с негативен тропонин и повишени hsCRP и PAI-1 при хоспитализацията.

Изводи

1. Смъртността при NSTEMI-OKC е по-висока при жени, при болни на възраст над 65 години, със захарен диабет, с изявена сърдечна недостатъчност и невъзможност за терапия с нискомолекулен хепарин.
2. NSTEMI-OKC е с добра близка прогноза и по-неблагоприятна далечна прогноза, като депресията на ST сегмента, СН, повишеният тропонин са фактори със самостоятелна предсказваща стойност за по-висока смъртност при болните с NSTEMI-OKC.
3. Болните с NSTEMI-OKC са с различен рисков профил и за стратификация на риска при тези болни е удачно да се използват, освен утвърдените клинични, ЕКГ и биохимични маркери и нови маркери за диференциране степента на риска от усложнения.
4. Повишените серумни нива на HsCRP и интерлевкин 6, като показатели за възпалителна активност и високите нива PAI-1, като маркер на понижена фибринолитична активност, са самостоятелни предиктори на по-лоша далечна прогноза и по-висока смъртност при болните с NSTEMI-OKC .
5. По-високите стойности на hsCRP са свързани, статистически достоверно, с по-голям брой коронарни артерии със сигнификантни стенози, което доказва, че инфламаторният процес има съществена роля в атерогенезата.
6. При болните с NSTEMI-OKC, повишеният HsCRP и високите нива на PAI-1 при хоспитализацията са самостоятелни предиктори на по-висока смъртност при болните с нормален тропонин, което може да бъде индикация за по-агресивна

антитромбозна и антиагрегантна терапия при тази група болни.

7. При NSTEMI-ОКС повишените нива на биохимичните маркери: HsCRP, интерлевкин 6 и PAI-1, са със сигнификантна прогностична стойност за по-висок шестмесечен риск за нефатален ОМИ, както и за рехоспитализация поради рецидивираща исхемия, поради което тези болни вероятно са показани за ранна инвазивна стратегия за лечение.
8. По отношение на шестмесечната прогноза се доказва високата прогностичната стойност на повишените нива на PAI-1, особено в комбинация с повишен HsCRP, относно риска от настъпване на усложнения при болните с NSTEMI-ОКС (рецидивираща исхемия и нефатален миокарден инфаркт, смърт).
9. Повишените нива на биохимичните маркери: HsCRP, интерлевкин 6 и PAI-1, както и повишените нива на серумния креатинин са със самостоятелна прогностична стойност за по-висок шестмесечен риск от големи усложнения (смърт, нефатален ОМИ, рехоспитализация за НАП) при NSTEMI-ОКС.

Приноси

1. В проспективно клиничко-епидемиологично проучване е създаден входен документ за изграждане на база данни за пациенти с остър коронарен синдром с разширяването на критериите за стратификация на риска при болните с NSTEMI-ОКС.
2. Представено е честотното разпределение на демографските, клинични и лабораторни данни на болните.
3. Показателите на възпалителната активност (HsCRP), и кардиомиоцитната некроза като фактори за риск при болни с NSTEMI-ОКС са проучвани, но показателят за фибринолитичната активност (PAI-1) в комбинация с маркерите на възпалителна активност (IL-6, HsCRP) се прилагат за първи път у нас за стратификация на риска при тези болни.
4. Извършен е сравнителен анализ на изследваните показатели за възпалителна, фибринолитична активност и кардиомиоцитна некроза в зависимост от изхода до 30-ти ден и след това.
5. Установени са факторите, оказващи влияние върху общата преживяемост като е направена индивидуална и групова количествена оценка на тези фактори.
6. Установени са факторите оказващи влияние върху преживяемостта без рехоспитализация за рецидивираща исхемия или ОМИ с индивидуална и комбинирана количествена оценка на установените фактори.
7. Анализирани са факторите оказващи влияние върху преживяемостта при болните с благоприятен ход на заболяването, при които не са настъпили големи усложнения (смърт, ОМИ, хоспитализация за рецидивираща исхемия).

8. Анализирана е връзката между показателите HsCRP, интерлевкин 6 и PAI-1 с броя на коронарните артерии със сигнификантни стенози, имплантирани стентове и аортно-коронарни байпаси както и с изхода на заболяването.
9. Направена е аналитична оценка на влиянието на показателите HsCRP, интерлевкин 6 и PAI-1 върху възникването на MACE според 25, 50 и 75 перцентил.
10. Доказана е прогностичната стойност на показателите за повишена възпалителна активност (HsCRP, интерлевкин 6) и на понижена фибринолитична активност (PAI-1) при болните с NSTEMI-ОКС и са направени препоръки относно стратегията за лечение на NSTEMI-ОКС.
11. Обособени са четири вида прогностични групи според установените предиктори за възникване на големи сърдечно съдови събития (смърт, нефатален ОМИ, рехоспитализация за НАП) при NSTEMI-ОКС.

9. Публикации свързани с дисертационния труд:

1. **Цекова М.** Остър миокарден инфаркт без Q-зъбец - клинично-прогностична оценка.София, Ciela, 2004.
2. **Цекова М.** Лечение на острите коронарни синдроми. сп."Обща медицина"-2004, кн. 1, стр. 35-41.
3. **Цекова М.** Остър коронарен синдром — патогенеза и патофизиология. сп. Обща медицина, 2003, кн. 3, стр.37-41.
4. **Цекова М.,** Симеонова В., Томова В., Стаменов Б. Дановска М., Петков В., Русева А. Оценка на конвенционалните рискови фактори при пациенти със съчетание на миокарден инфаркт и мозъчен инфаркт. – сп. Медицински преглед, 43,2007 г., 51-55.
5. Терзиев Л., **М. Цекова,** Ц. Луканов, П. Петрова "Клиничнозначение на антифосфолипидните антитела и тромбоците надхезионен маркер CD31 в хроничен стадий при пациенти с остър миокарден инфаркт"- сп. "Българска кардиология",2003,кн.1,стр. 5-8.
6. Бояджиева Д., **М. Цекова.** Ранни маркери за атеросклерозата.– обзор, сп. Сърдечно-съдови заболявания, бр.3-4,2010г. Год XLI,стр 37-41.
7. Найденова Г., Д. Бояджиева, **М. Цекова.** Разпространение на метаболитния синдром между клинична здрави хора в Плевенския регион. - сп. Мединфо,2011,брой1, година XI, стр.71-79
8. Григоров Мл., **М. Цекова,** Й. Узунангелов. Остър коронарен синдром. Медицински преглед, vol. XII, приложение 2, 2006 г., 3 – 47.

9. Бояджиева Д., **М. Цекова**. Ранни маркери за атеросклерозата.– обзор, сп. Сърдечно-съдови заболявания, бр.3-4,2010г. Год XLI,стр 37-41.

10. L. Terziev, P. Petrova, **M. Tzekova**, Tz. Lukanov, Sn. Tisheva. Antiphospholipid Syndrome in Patients with Acute Myocardial Infarction. Clinical Application of immunology. International Immunological Journal for Clinicians, Vol.2, Number1, January, 2003, 153-156.

11. В. Томова, **М. Цекова**, В. Пенчев, Й. Узунангелов „Наблюдения върху ефикасността и безопасността на Tirofiban (Aggrastat) при пациенти с остър коронарен синдром и ранна изява на рекурентна ангина пекторис в покой” - Сърце – бял дроб, година 10, бр.2, 2004 г., 46-54.

12. Й. Узунангелов, Ал. Доганов, **М. Цекова**, В. Томова. Стратификация на риска от усложнения и приложението на Tirofiban при лечение на пациенти с остър коронарен синдром. Медицински преглед, vol. XLII.2006,№2:93-97.

13. Томова В., **М. Цекова**, Лалева П., Конова Е.Съпоставка на резултатите от два метода за изследване на С-реактивен протеин при пациенти с остър коронарен синдром без ST- елевация.- постерна сесия на XI Национален конгрес по кардиология, Пловдив, 20- 22. XI. 2008 г Резюме. Сп. Българска кардиология. 2008, бр.4, стр. 50.

14. Томова В., **М. Цекова**, Конова Е., Велкова А. Комплексна клинично-лабораторна оценка на двегодишния риск от смърт при пациенти с остър коронарен синдром без ST- елевация. Доклад изнесен на .- XI Национален конгрес по кардиология, Пловдив, 20-22. XI. 2008 г. Резюме. Сп. Българска кардиология. 2008, бр. 4,стр.49-50.

15. Г. Найденова, **М. Цекова**, А. Велкова, П. Йорданова-Лалева, Генчева-Ангелова И. Метаболитен синдром и hsC-реактивен протеин – ретроспективно проучване сред клинично здрави хора в

Плевенския регион. Сборник резюмета VII Национална конференция по клинична лаборатория с международно участие, Златни пясъци, 8-10.Септември, 2011 г., стр. 53.

16. **Tzekova M**, GA Naydenova, K Bakardgieva, , AV Velkova, PL Jordanova. Association of high sensitive C-reactive protein concentrations and metabolic syndrome components among clinical healthy adults in Pleven region. Hellenic Journal of Cardiology. Под печат.

17. **Tzekova M.**, Naydenova, Petrova D., Ruseva A. Interactions of apolipoprotein B, apolipoprotein B/A1 ratio, hsC-Reactive protein and some components of metabolic syndrome –Prospective Study. Journal of Acute Cardiac Care. под печат.

18. **Цекова М.**, В. Томова, А. Русева. Предиктивна стойност на инхибитора на активатора на плазминогена /PAI-1/ при болни с остър коронарен синдром – доклад, VIII Научна Конференция, Асоциация „Сърце бял дроб”, 29-30.05.2009 г. Варна.

19. **Цекова М.**, В. Томова , А. Русева, Луканов Ц. Клинико-биохимична оценка на степента на риска при пациенти с остър коронарен синдром. –доклад, VIII Научна Конференция, Асоциация „Сърце бял дроб”, 29-30.05.2009 г. Варна.

20. Проект-„*КОМПЛЕКСНА БИОХИМИЧНА ОЦЕНКА НА РИСКА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ БЕЗ ST-ЕЛЕВАЦИЯ.*” Вх. № 1 /2006 г.с продължение през 2007 г. **Доц. д-р М. Цекова** – главен изследовател, Доц. д-р А. Русева, д-р В. Петкова, д-р В.Томова, д-р Цв. Луканов. Финансиран от МОН.

21. Проект-„*ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ НА НЯКОИ ХЕМОСТАЗНИ ПОКАЗАТЕЛИ И МАРКЕРИ ЗА АКТИВНОСТТА НА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНАТА ПЛАКА ПРИ ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ*” – вх. № 2/2007 г.-**Доц. Д-р М. Цекова** – главен изследовател, Доц. д-р А. Русева, д-р В. Томова. Финансиран от МОН.