

RISK FACTORS AND SHORT-TERM PROGNOSIS IN CASE OF ACUTE CORONARY SYNDROME (ACS).

^{1,3}Krastina Doneva-Basheva, ¹Snejana Tisheva, ²Tatyana Vlaykova

¹Department of Cardiology, Medical University, Pleven,

²Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria, Clinic of Cardiology, "Trakia" Hospital, Stara Zagora

ABSTRACT

Introduction: The cardiovascular diseases (CVDs) are the main cause of death and disability in the developed countries. They represent the half of all deaths in Europe (49%) and in the European Union (EU) (42%) annually, despite the successful modern treatment.

Objective: To define the frequency of non-modifiable and modifiable risk factors, the demographic distribution and the impact on the total death rate for one year after acute coronary syndrome.

Material and methods: In the study there were enrolled 172 patients with acute coronary syndrome (STEMI, NSTEMI, UA), hospitalized by urgency in the Invasive Cardiology Ward of Stara Zagora Hospital and in the Cardiac Clinic Yambol.

Results: A statistically significant difference with respect to age of occurrence of acute coronary event was found between women and men ($p=0.018$) in our group. There was no statistical dependence between gender and diagnosis at hospitalized patients ($p=0.09$). A significant statistical relation between the average age and the arterial hypertension ($p<0.001$) was found. Ninety one (62.8%) of the men had arterial hypertension, while the women with AH were only 54 (37.2%). Comparison between genders for the smoking as risk factor shows that it was significantly more common among men ($p<0.001$). No significant difference was seen between the values of the systolic blood pressure and the diastolic blood pressure in the three groups ($p=0.32$), between genders and the three diagnoses, as well as no significance was observed between the presence of diabetes mellitus in patients with different diagnoses ($p=0.381$). At grouping by age, a statistical dependence was found between the presence of diabetes mellitus in the group of 70-79 years ($p=0.017$). A statistical significance was found between the risk of healthcare-related death (GRACE) in men and women ($p=0.037$). The women were significantly more exposed to high risk (28.8%) than men (13.3%). There was also a statistical significance between the risk of healthcare-related death in patients with the three diagnoses ($p=0.018$). At high risk of death were significantly more patients diagnosed with STEMI (24.3%), compared to those diagnosed with UA (4.5%) and NSTEMI (20.0%). A statistical significance was found between the risk of healthcare-related death at the end of treatment ($p<0.001$). A statistical significance was found between the risk of death on the 6th month between the genders ($p=0.048$). No significant association was found between the number of risk factors and the severity of coronary atherosclerosis (one-, two- and three coronary artery diseases). The risk factor - AH is associated with the presence of 1- and 2- coronary artery diseases ($p = 0.04$, $p = 0.047$). A poor correlation was seen between dyslipidemia as a risk factor and presence of significant coronary artery stenosis ($> 70\%$) ($p = 0.04$).

The average glomerular filtration, calculated on MDRD, is 71.8 ml/min, and a statistically significant difference in the average value between both genders was found: men (76 ± 24.0) and women (62.7 ± 23.6) - $t(168) = -3.435$; ($p=0.001$), with no difference in the diagnosis ($p=0.14$).

Key words: CAD (coronary artery disease), acute coronary syndrome, risk factors, arterial hypertension, dyslipidemia

Въведение:

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са основна причина за смърт и инвалидност в развитите страни (1). Те съставляват половината от всички смъртните случаи в Европа (49%) и в Европейския съюз (ЕС) (42%) годишно, като причиняват смъртта на повече от 4,35 млн. души в 52 държави – членки на Европейския регион на Световната здравна организация (СЗО) и повече от 1,9 милиона души в държавите от ЕС. Смъртността в резултат на ССЗ е най-ниска в Северна, Южна и Западна Европа, а най-

– висока в страните от Централна и Източна Европа (3,4,5). Статистиката, оповестена от Националния статистически институт (НСИ) сочи, че около 65% от смъртните случаи в България се дължат на ССЗ, т.е. приблизително 60 хиляди смъртни случая годишно. Сред тях водеща причина за смърт е исхемичната болест на сърцето (ИБС). Въпреки ,че смъртността от ССЗ постепенно намалява през последните десетилетия в западните страни, тя все още е причина за около една трета от всички смъртни случаи при хора на възраст над 35 години (2), въпреки съвременните методи на лечение. Клинична изява на ИБС са тиха исхемия, стабилна ангина пекторис, нестабилна ангина пекторис, миокарден инфаркт с/без ST-елевация, сърдечна недостатъчност, внезапна сърдечна смърт. Острият коронарен синдром (ОКС), като изява на ИБС заема челно място в етиологичните причини за заболяемост и смъртност. ОКС е животозастрашаващо състояние, което изисква едновременно бърза и точна диагноза, стратификация на риска и определяне на терапевтичното поведение.

Целта на настоящото изследване бе:

1. да се определи честотата на немодифицируеми и модифицируеми рисковите фактори и разпределението им по пол и диагноза;
2. Стратификацията на риска при пациентите чрез GRACE-калкулатор и да се проучи влиянието на РФ върху общата смъртност на първата година след ОКС.

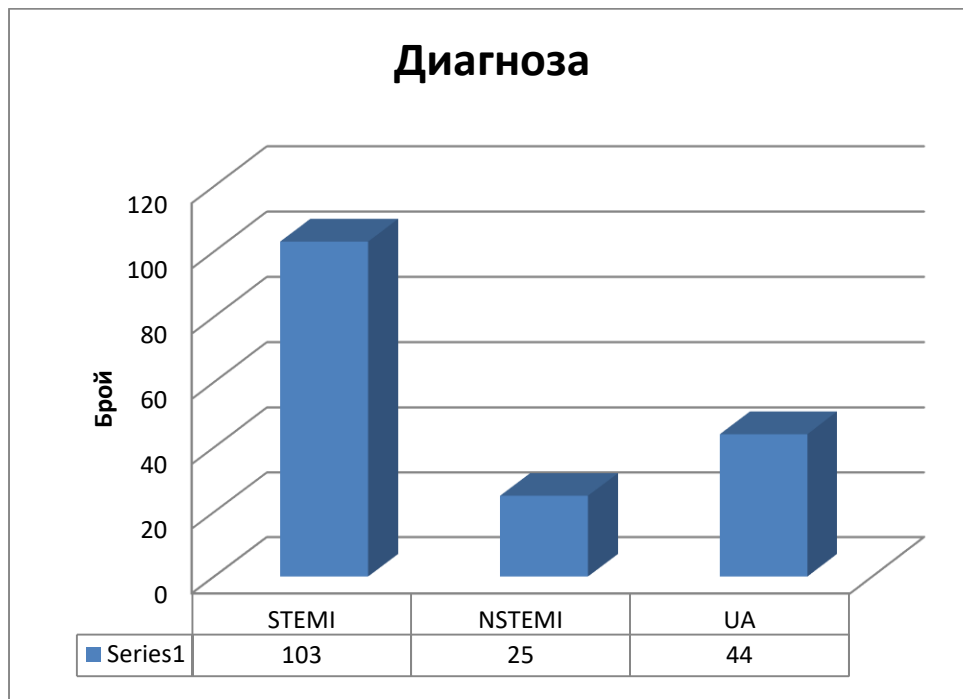
Материал и методи:

В настоящото пилотно проучване са включени последователно 172 пациенти (жени-59, мъже-113) с остър коронарен синдром (СТЕМИ, НСТЕМИ, НАП). Диагнозата остър коронарен синдром с ST-елевация е поставена при наличие, поне на два от следните критерии (в съответствие с ръководство на Европейското кардиологично дружество) (96):

- Наличие на гръдна болка >20 мин в покой;
 - Наличие на елевация в ST-сегмента (измерено в J-точката) в най-малко две съседни отвеждания $\geq 2,5$ mm при мъже <40 години, ≥ 2 mm при мъже ≥ 40 години, или $\geq 1,5$ mm при жени в V2 – V3 и / или ≥ 1 mm в другите отвеждания (при липса на хипертрофия на ляв камера) или ПЛББ.
 - Наличие на новопоявил се ПЛББ или стар с изпълнени критерии за конкордантна ST-елевация ≥ 1 mm в отвеждания с позитивен QRS или дискордантна такава ≥ 5 mm при негативен QRS, както и конкордантна ST-депресия ≥ 1 mm в V1-V3;
 - Новопоявили се сегментни нарушения в кинетиката на лява камера при ехокардиографско изследване;
 - Повишени стойности на креатин-фосфокиназа фракция MB или на тропонин T (СРК – MB и/или TnT).
- Диагнозата остър коронарен синдром без ST-елевация е поставена при :
- Продължителна (> 20 мин) гръдна болка в покой,но без персистираща ST-елевация;
 - Новопоявила се(de novo) ангина (клас II или III по CCS);
 - Акцелерирала стенокардна симптоматика по честота, праг и интензитет на клас III по CCS (кресчендо ангина);
 - Постинфарктна стенокардия;
 - ЕКГ- преходна ST-елевация, персистираща или преходна ST-депресия,инверсия или псевдонормализация на T-вълната,плоска T-вълна; Нормална ЕКГ в покой (97);

Резултати:

Средната възраст на болните е 61.5 ± 11.9 г. От тях: мъже - 113 (65.7%), жени - 59 (34,3%). Разпределението по диагноза на пациентите е представено на Фигура 1, а в таблица 1 са показани рисков фактори, липиден статус, систолно и диастолно кръвно налягане, брой и вид засегнати коронарни съдове, GRACE- скор при трите диагнози.:



Фигура 1. Разпределение на пациентите според дагнозата.

Таблица 1. Рискови фактори, липиден статус, систолно и диастолно кръвно налягане, брой и вид засегнати коронарни съдове, GRACE- скор при трите диагнози.

	Общо	STEMI	NSTEMI	UA
Брой пациенти	172	103(59.9%)	25(14.5%)	44(25.6%)
Пол (% мъже)		66(64.1%)	17(68.0%)	30(68.2%)
Възраст	61.5 ± 11.9 (32.0-86.0)	60.9 ± 12.1 (32.0-85.0)	66.2 ± 12.3 (42.0-86.0)	60.2 ± 10.7 (39.0-86.0)
Рискови фактори:				
1 РФ (% да)	15(8.7%)	9(8.7%)	2(8.0%)	4(9.1%)
2 РФ (% да)	47(27.3%)	29(28.2%)	8(32.0%)	10(22.7%)
≥ 3 РФ (% да)	106(61.6%)	61(59.2%)	15(60.0%)	30(68.2%)
ОХ	5.4 ± 1.7 (1.4-16.1)	5.6 ± 1.9 (1.4-16.1)	5.3 ± 1.6 (3.0-11.1)	5.0 ± 1.0 (3.0-7.8)
LDL	3.1 ± 1.4 (0.7-12.1)	3.3 ± 1.6 (1.2-12.1)	3.0 ± 1.4 (0.7-8.0)	2.8 ± 0.9 (1.2-5.0)
HDL	1.7 ± 0.4 (0.7-3.3)	1.8 ± 0.4 (0.8-3.3)	1.6 ± 0.3 (1.2-2.5)	1.6 ± 0.4 (0.7-2.8)
TG	1.4 ± 0.9 (0.3-5.8)	1.3 ± 0.9 (0.3-5.8)	1.6 ± 1.0 (0.6-3.7)	1.4 ± 0.9 (0.3-3.8)

Science & Technologies

САН	137.4±26.8 (70.0-260.0)	138.9±29.7 (70.0-260.0)	141.8±26.4 (100.0-210.0)	131.4±18.0 (80.0-170.0)
ДАН	85.0±15.4 (40.0-143.0)	86.0±17.2 (40.0-143.0)	85.8±14.2 (60.0-118.0)	82.3±10.8 (50.0-106.0)
Коронарна анатомия:	18(10.5%)	9(8.7%)	4(16.0%)	5(11.4%)
LM	96(55.8%)	62(60.2%)	17(68.0%)	17(38.6%)
LAD	64(37.2%)	34(33.0%)	17(68.0%)	13(29.5%)
LCx	88(51.2%)	57(55.3%)	18(72.0%)	13(29.5%)
RCA	51(29.7%)	40(38.8%)	4(16.0%)	7(15.9%)
Едноклонова болест	46(26.7%)	33(32.0%)	7(28.0%)	6(13.6%)
Двуклонова болест	48(27.9%)	26(25.2%)	13(52.0%)	9(20.5%)
Триклонова болест				
GRACE				
<=108 т-	89(51,7%)	25	64	89
109-140т	51(29,7%)	17	34	51
>140т- висок	32(18,6%)	17	15	32
Насочени за АКБ	14(8.1%)	10(9.7%)	-	4(9.1%)
Вътреболнична смъртност	13(7.6%)	11(10.7%)	-	2(4.5%)

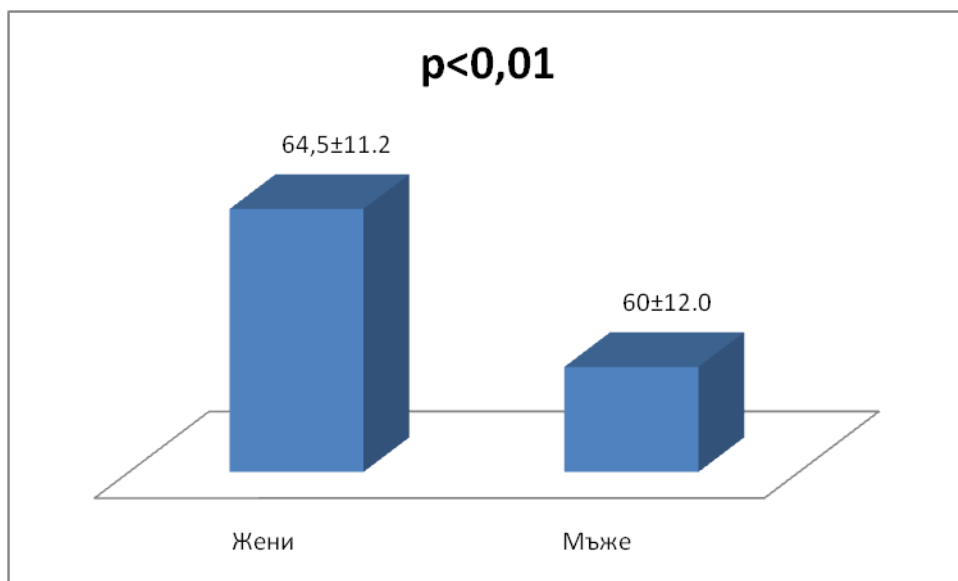
Таблица 1

Таблица 2. Рискови фактори в цялата група от изследвани пациенти.

Рискови фактори	Брой (%)
Пол	
Жени	59(34,3%)
Мъже	113(65,7%)
Възраст (години,) (средна ±SD, обхват)	61.5±11.9(32.0-86.0)
Артериална хипертония	145 (84.3%)
Дислипидемия	101(58.7%)
Наднормено тегло;Затлъстяване	85(69.1%); 38(30.9%)
Тютюнопушене	62(36%)
Захарен диабет	45(26.2%)
Фамилна обремененост	43(25)
Преживян ОКС	27(15.7%).

Таблица 2

Наблюдава се значимо по-ранна изява на остър коронарен синдром при мъжете в сравнение с жените (Фигура 2):



Фигура 2. Взаимовръзка между пола на пациентите и годините на изява на ОКС.

Разпределени по пол рискови фактори, липиден профил, АКН, креатинин е показано в таблица 3:

Таблица 3. Сравнение на рисковите фактори при пациенти от двата пола

Показатели	жени	мъже	стойност
Възраст средна ±SD (обхват)	64.5±11.2(42.0-85.0)	60.0±12.0(32.0-86.0)	p<0.010
АХ	54	91	p=0,06
Тютюнопушене	14	48	p<0,001
Дислипидемия	36	71	p=0,81
Захарен диабет	14	31	p=0,6
Фамилна обремененост	14	29	p=0,78
САН(mmHg)	140.0(105.0; 260.0)	132.0(90.0; 240.0)	p=0,6
ДАН(mmHg)	80.0(60.0; 143.0)	80.0(60.0; 130.0)	p=0,77
СЧ(уд/мин)	81,8±17,6	77.5±15,1	p=0,045
Общ Холестерол(mmol/l)	5.4(3.0; 14.3)	5.2(1.4; 16.1)	p=0,2
LDL(mmol/l)	3.1(1.2; 10.8)	2.9(0.7; 12.1)	p=0,17
HDL(mmol/l)	1.7(0.6; 3.3)	1.7(0.8; 2.8)	p=0,66
TG(mmol/l)	1.2(0.4; 3.3)	1.0(0.3; 5.8))	p=0,1

Креатинин (micromol/l)	115.0±133.6(50.0;815.7)	103.2±46.3(61.2; 460.2)	p=0,116
GFR(ml/min)	62,7±23,6 76,0±24,0	76,0±24,0	p=0,001

Таблица 2

Значима статистическа връзка се открива между възрастта на диагностициране на болестта и налична АХ ($p < 0.001$), но не и между наличието на АХ и пола. Жените имат по-високо систолно артериално налягане (САН) от мъжете ($p = 0.600$), без тази разлика да е значима. Мъжете статистически значимо по-често са пушачи ($p < 0,001$). Установихме, че при непучаши болестта е диагностицирана в по-напреднала (67.7 ± 11.0 (34.0; 86.0)), в сравнение с бившите пушачи (57.9 ± 7.9 (46.0; 73.0)) и особено в сравнение с пушачите (53.6 ± 8.5 (32.0; 71.0)). Въпреки, видимата разлика, тя не бе статистически значима ($p = 0.253$).

Но при проследяване честотата на тютюнопушене в различните възрастови групи, се установи статистически зависима взаимовръзка ($\chi^2 = 57.602$; $p < 0.001$). Тютюнопушенето бе значимо по-разпространено при пациенти под 60 год, в сравнение с пациентите над 70 години. Най-висока е стойността на общия холестерол и LDL в групата на STEMI, без значима разлика с другите две групи. Не се открива значима разлика в стойността на ОХ по пол ($p = 0.200$) и в при сравняване на трите заболявания ($p = 0.140$). Не се наблюдава такава и в нивата на ЛДЛ по пол ($p = 0.170$) и по диагноза ($p = 0.300$), както и при ТГ ($p = 0.100$ и $p = 0.36$).

Стойността на HDL се различава сигнификантно в групите с STEMI и НАП ($p = 0.005$). Стойността на ОХ и LDL в нашата група не корелира с BMI, но открихме слаба положителна корелация между повишените ТГ и BMI ($Rho = 0.292$, $p < 0.001$) и слаба отрицателна корелация между HDL и BMI ($Rho = -0.159$, $p = 0.039$). Този резултат доказва, че в нашата група, пациентите с висок BMI имат понижени нива на HDL.

Не се наблюдаваше корелация между пола и наличието на дислипидемия, захарен диабет, фамилна обремененост. Прис убогровото разпределение по възраст, установихме статистическа зависимост между наличието на захарен диабет във групата 70-79 години ($p = 0.017$). Не се наблюдава статистическа зависимост между BMI в трите групи при пациентите по пол и по диагноза ($p = 0.694$). Не се откри асоциация между нивата на серумните липиди и тежестта на коронарна болест. Пациентите със захарен диабет имат сигнификантно по-високи нива на LDL ($p = 0.003$).

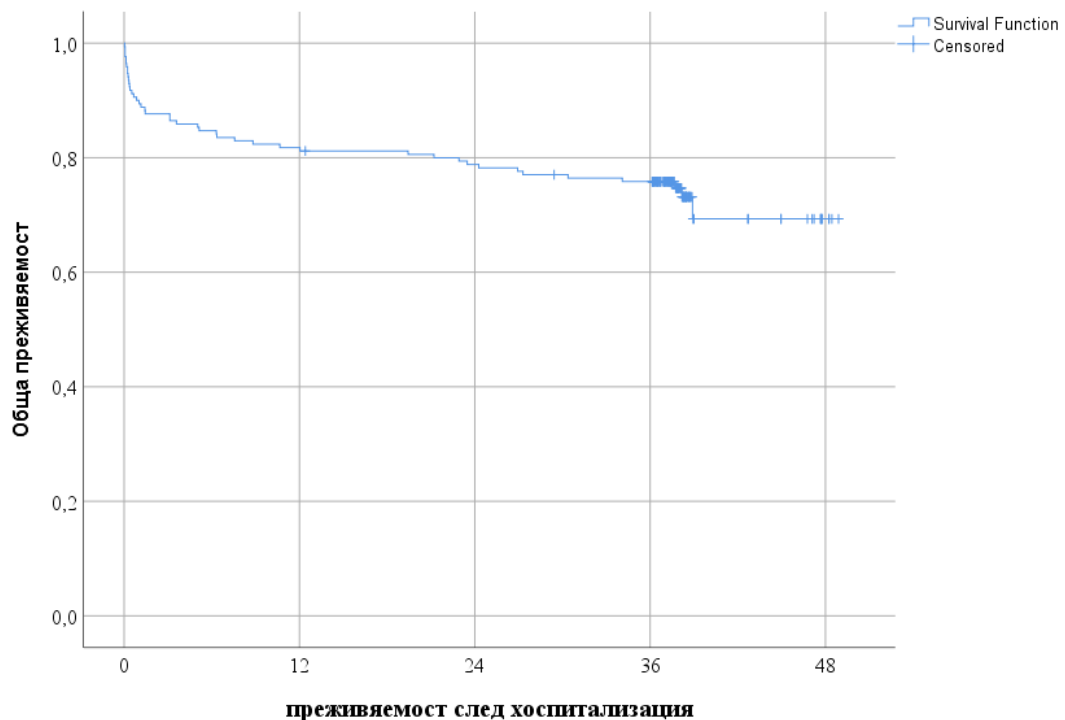
Не се откри значима асоциация между броя на рисковите фактори и тежестта на коронарната атеросклероза (едно-, дву- и триклонова болест). Значимо повече са пациентите с АХ, хоспитализирани с ОКС. Наличието на АХ се асоциира с наличие на едноклонова и двуклонова коронарна болест ($p = 0.040$; $p = 0.047$). Открива се слаба корелация между дислипидемията, като рисков фактор и наличие на сигнификантна стеноза на коронарната артерия ($\geq 70\%$) ($p = 0.040$). При пациентите в нашето изследване с най-голям брой рискови фактори (≥ 3) са болните в групата на STEMI, последвани от тези с НАП и NSTEMI. Не се наблюдава значима асоциация между броят на рисковите фактори и броя на засегнатите от атеросклероза коронарни съдове (едноклонова, двуклонова и триклонова болест). Сърдечната честота при пациентите е средно 79/мин, откривайки статистически значима разлика при мъже и жени $p = 0.045$. Откри се сигнификантна разлика в средната стойност на GFR между двата пола: мъже (76 ± 24.0) и жени ($p = 0.001$), без разлика на GFR при пациентите с различните диагнози

($p=0.140$). Открива се статистически значима разлика при $GFR < 60 \text{ ml/min}$, спрямо диагнозата.

Статистически значими резултати бяха установени при проучване смъртността на пациентите. Наблюдава се статистическа значимост между риска от вътреболнична и на 6-ти месец смъртност (GRACE) при мъже и жени ($p=0.037$; $p=0.048$). Открива се също значима корелация между изчисленият риск от вътреболнична смъртност и изхода от лечение при трите диагнози ($p < 0.001$). Освен това рискът от смъртна 6-ия месец е по-голям при жените ($p=0.048$).

На 12-ти месец от дехоспитализацията кумулативната преживяемост е 74.1% общо, представено на Фигура 3.

Фигура 3. Кумулативната преживяемост на пациентите.



По диагноза кумулативната преживяемост за 1 година е следната: STEMI - 75%, NSTEMI - 88%, UA - 93%. Открива се статистически значима по-голяма обща преживяемост на пациенти с диагноза НАП в сравнение със СТЕМИ ($p=0.012$).

В края на трета година от проследяването преживелите пациенти общо са 126(74.1%), а починалите са 44(25.9%).

Не се откри асоциация между РФ-АХ, дислипидемия, захарен диабет и обезитет с общата преживяемост през 1-та година.

При унивариантния регресионен анализ възрастта, $GFR < 90 \text{ ml/min}$, $ОЛСН \geq II$ Ф.К., $EF < 40\%$, $GRACE > 140$ са рисков фактори (предиктори) за смърт при пациентите с ОКС. При мултивариантния регресионен анализ само GRACE-скора е независим предиктор за смърт.

Изводи

Честотата на конвенционалните РФ сред пациентите е широко разпространена. В проведеното пилотно изследване 96% (168) от пациентите имат поне 1 рисков фактор. Най-честият модифицируем РФ е артериалната хипертония (84.3%), следван от

наднорменото тегло (69.1%), дислипидемия (58.7%) и тютюнопушене (36%). АХ, захарният диабет и дислипидемията преобладават при мъжкия пол в нашето изследване.

Литературен обзор:

1. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome Fabian Sanchis-Gomar, Carme Perez-Quilis, Roman Leischik, and Alejandro Lucia, 3 Author information Article notes Copyright and License information Disclaimer *Ann Transl Med.* 2016 Jul; 4(13): 256.
2. Splansky GL, Corey D, Yang Q, et al. The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. *American journal of epidemiology.* 2007;165:1328–35. [PubMed] [Google Scholar]
3. Keys A, Fidanza F. Serum cholesterol and relative body weight of coronary patients in different populations. *Circulation.* 1960;22:1091–106. [PubMed] [Google Scholar]
4. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricle ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* Vol.33(7); 1999;33:1948–55.;
5. Mahmood S., Levy D., Vasan R., and Wang T.; The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective; *Lancet.* 2014 Mar 15; 383(9921): 999–1008.
6. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* 1957;47:4–24. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Kannel WB, Dawber TR, Cohen ME, McNamara PM. Vascular Disease of the Brain--Epidemiologic Aspects: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1965;55:1355–66. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837–47. [PubMed] [Google Scholar]
9. Evelise Helena Fadini Reis Brunori, 2 Camila Takáó Lopes, 2 Agueda Maria Ruiz Zimmer Cavalcante, 2 Vinicius Batista Santos, 2 Juliana de Lima Lopes, 3 and Alba Lucia Bottura Leite de Barros 4; Association of cardiovascular risk factors with the different presentations of acute coronary syndrome-*Rev Lat Am Enfermagem.* 2014 Jul-Aug; 22(4): 538–546;
10. Aram J. Mirza, a Abdulsalam Y. Taha, Bahar R. Khdhirc. Risk factors for acute coronary syndrome in patients below the age of 40 years; *Egypt Heart J.* 2018 Dec; 70(4): 233–235.
11. KhaledabSh., Matahen R. Cardiovascular risk factors profile in patients with acute coronary syndrome with particular reference to left ventricular ejection fraction. *Indian Heart Journal.* Vol.70, Issue 1, Jan–Feb; 2018, Pages 45–49;
12. Grabowski M., Filipiak K., Opolski G. al. How to improve prognostic value of popular risk scores used in acute coronary syndrome – A single center experience in a long term follow-up. *Curr Res Cardiol* 2018;5(3):30–3.
13. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619 doi:10.1093/eurheartj/ehs215;
14. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC); *European Heart Journal* (2011) 32, 2999–3054 doi:10.1093/eurheartj/ehr236;

15. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS); European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818 doi:10.1093/eurheartj/ehr158;