

ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ, АРТЕРИАЛНА ТРОМБОЗА И ТРОМБОФИЛИЯ ПРИ МЛАДИ ПАЦИЕНТИ

И. Петров¹, Н. Златарева-Гронкова¹, Т. Кундурджиев², В. Димитрова¹

¹Аджибадем Сити Клиник, Сърдечно-съдов център – София

²Катедра „Трудова медицина“, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, ARTERIAL THROMBOSIS AND THROMBOPHILIA IN YOUNG PATIENTS

I. Petrov¹, N. Zlatareva-Gronkova¹, T. Kundurdjiev², V. Dimitrova¹

¹Acibadem City Clinic, Cardiovascular Centre Sofia

²Medical university – Sofia

Резюме.

Острите коронарни синдроми (ОКС) са спешни състояния в отделенията за интензивна кардиологична помощ, които изискват незабавно и специфично лечение. Особен интерес за кардиолозите представлява острият миокарден инфаркт (ОМИ) при младите пациенти. Снемането на подробна фамилна анамнеза за преждевременна коронарна артериална болест (КАБ) и установяването на генетичните фактори, отговорни за процесите на кръвосъсирване, са от съществено значение при тази група пациенти. Златен стандарт при поставянето на диагнозата ОМИ е провеждането на селективна коронарна ангиография (КА), която обикновено е мост към ендovasкуларно лечение (ЕВЛ) след поставяне на диагнозата. Ако при млади пациенти се установи интракоронарна тромботична формация, могат да бъдат разгледани различни диагностични възможности. Тромбофилията (ТФ) представлява нарушение в коагулацията, водещо до повишен риск от тромбози. Последната може да засегне различни компоненти на сърдечно-съдовата система, най-често венозни, но също така и артериални. Поставянето на диагнозата може да се осъществи чрез лабораторни генетични изследвания. В нашия сърдечно-съдов център бяха изследвани 41 млади пациенти с първа изява на ОКС преди 55-годишна възраст за период от 5 години. При всички пациенти бяха проведени селективна КА и ЕВЛ. В зависимост от тромботичния риск ние дефинирахме високорискова група, при която към стандартната двойна антиагрегантна терапия (ДААТ) се провежда допълнително антикоагулантно (АК) лечение. Пациентите са изследвани за най-честите генетични мутации, водещи до изява на ТФ сред българската популация. Съществуват противоречиви данни по този въпрос при различните етнически групи. Основните цели на проведеното проучване бяха: да се установи вероятна връзка между ТФ и артериалните тромбози при млади пациенти с ОКС, да се определят специфични терапевтични стратегии с оглед подобряване на прогнозата при пациентите.

Ключови думи:

остър миокарден инфаркт, коронарна артериална болест, тромбофилия, генетичен скрининг

Адрес

за кореспонденция:

Д-р В. С. Димитрова, Аджибадем Сити Клиник, Сърдечно-съдов център София, ул. Околовръстен път № 127, 1407 София, България, тел. +359887498377, e-mail: viktorias.h.dimitrova@gmail.com

Abstract.

Acute coronary syndrome (ACS) represent emergency state in an intensive cardiovascular care unit, which implies immediate and specific treatment. Of peculiar interest for cardiologists are young patients with acute myocardial infarction (AMI). The family history taking for premature coronary artery disease (CAD) and establishment of genetic factors, responsible for coagulation, both are on target for this group of patients. Gold standard for AMI diagnosis is coronary angiography (CA), which usually implies endovascular treatment (EVT). When coronary thrombus formation is found in young patients, different diagnostic opportunities are possible. Thrombophilia (TF) represents blood coagulation abnormality resulting in an increased risk of thrombosis. It could affect different sections of the cardiovascular system, most commonly venous, but also arterial. This clinical condition could be confirmed by performing laboratory genetic tests. We studied a group of forty-one young patients with first appearance of ACS ≤ 55 years old included for a five-year period. All of them were evaluated with CA and received EVT. According to the thrombotic risk, we defined a high-risk group, treated with anticoagulant (AC) on top of dual antiplatelet therapy (DAPT). The patients were followed-up for recurrent ischemic and bleeding events. We performed laboratory tests for the most frequent TF gene mutations in Bulgarian population. There is a conflicting data about this issue in different ethnic origins. The aim of our study is to estimate the possible relationship between the TF and the arterial thrombosis in young ACS patients, to define specific treatment strategies, improving the prognosis of the patients.

Key words:

acute myocardial infarction, coronary artery disease, thrombophilia, genetic screening

Address

for correspondence:

V. Dimitrova, MD, Acibadem City Clinic, Cardiovascular centre Sofia, 127, Okolovrasten Pat Str., Bg – 1407 Sofia, tel.: +359887498377, e-mail: viktorias.h.dimitrova@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите и туморните заболявания са причина за около 4/5 от всички смъртни случаи в България. Въпреки редуцията на смъртността от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) от 2000 до 2018 г., те все още са водеща причина за смърт, независимо от пола. През 2014 г. базата данни *Евростат* установява, че 71% от всички причини за смърт при жените и 62% при мъжете се дължат на ССЗ. Те заемат трето място сред водещите причини за смърт през 2014 г. в сравнение с 2000 г., когато са били на втора позиция [1]. В Обединеното кралство делът на коронарната болест на сърцето е установен 0.5% и 0.18%, съответно при мъже и жени на възраст между 35 и 44 г., с нарастване на честотата след 60-годишна възраст до 20.5% и 17.1%, съответно за двата пола [2]. ОМИ е спешно състояние в интензивните кардиологични звена, изискващо незабавно и специфично лечение. Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е водеща причина за смъртност и болестност в света, като повече от 80% от смъртните случаи се наблюдават в слабо до слабо към умерено икономически развитите страни [3]. До 2020 г. се очакваше ИБС да се превърне в основна причина за нетрудоспособност сред населението [4]. Напоследък особен интерес за кардиолозите представляват младите пациенти, представящи се с ОМИ. Към този момент не съществува точно определение за „млад“ и възрастовата граница варира от ≤ 30 до ≤ 55 [11, 12, 21, 22, 29]. Независимо от това, че ОМИ е рядка диагноза в тези възрастови групи, ранната диагностика и лечението са изключително важни фактори, ограничаващи заболяемостта, психологичните ефекти и финансовите аспекти в живота на пациента и неговото семейство. Протективната роля на младата възраст е компенсирана от повишената честота на рисковите фактори за ССЗ сред младите хора като тютюнопушене, затлъстяване и заседнал начин на живот [5]. Други рискови фактори при млади пациенти с ОМИ включват инсулинова резистентност, метаболитен синдром и злоупотреба с кокаин. В Обединеното кралство 45% от младите хора са използвали наркотични вещества, включително кокаин, поне веднъж в живота си [6]. Снемането на фамилна анамнеза за ранна изява на КАБ и установяването на генетичните фактори на коагулацията имат прицелна роля за тази група пациенти в наши дни.

ТФ представлява вродено или придобито състояние, водещо до повишен риск от тромбози в резултат на нарушения в коагулацията. Тя може да засегне различни компоненти на сърдечно-съдовата система, най-често венозни. Артериалните тромбози са редки, но водят до нарушение в кръвотока и съответно до

INTRODUCTION

In 2014 Eurostat database consisted that 71% of all deaths in women and 62% in men are due to cardiovascular disease (CVD). They took third position among leading causes of death in 2014, as opposed to 2000, when they ranked second [1]. The actual prevalence of the coronary heart disease in UK was found to be 0.5% in men and 0.18% in women between 35 and 44 years, 20.5% in men, and 17.1% in women over the age of 60 years [2]. In Bulgaria CVD and cancer bring about over four-fifths of all deaths. Although reduction of cardiovascular deaths from 2000 until 2018, CVD is still leading cause for mortality as for women and men.

AMI is an emergency state in an intensive cardiovascular care unit, which implies immediate and specific treatment. Ischemic heart disease (IHD) is the most common causes of death and morbidity worldwide, and more than 80% of deaths occur in low- and lower-middle-income countries [3]. Until 2020 IHD was expected to be the main cause for disability of the population. [4] Recently a peculiar interest for cardiologists is focused on young patients with AMI. There is no universal definition for “young” and the age cut-off varies from ≤ 30 to ≤ 55 [11, 12, 21, 22, 29]. Although AMI is rare in this group of patients, the early diagnosing and treatment is essential to limit the morbidity, psychological effects and financial constraints for the person and its family. The protective role of young age is offset by the increased prevalence of risk factors for IHD in adolescents such as smoking, obesity and lack of physical activity.[5] Other risk factors among young patients with AMI include insulin resistance, metabolic syndrome and cocaine abuse. In the UK, 45% of young adults have admitted use of recreational drugs, including cocaine, at least once [6]. The family history taking for early CAD and genetic factors establishment responsible for coagulation are also on target for this group of patients.

TF represents congenital or acquired condition, increasing the risk of thrombosis as a result of blood coagulation abnormality. It could affect different sections of the cardiovascular system, most commonly venous. Arterial thrombosis is rare, but it leads to a decrease in blood supply, resulting in target organ dysfunction. One of the criteria for AMI (types 1, 2 and 3), according to the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018 is association between rise and/or fall of c troponin (cTn) values, which tes-

увреждане на таргетния орган. Един от критериите за ОМИ (тип 1, 2 и 3), съгласно последното Европейско ръководство от 2018 г., гласи: „съчетание между повишение и/или понижаване в нивата на тропонин С, което свидетелства за остра миокардна исхемия, и установяване чрез ангиография или аутопсия на коронарен тромб, водещ до остра миокардна увреда“ [7].

Целите на проведеното проучване сред млади пациенти с ОКС включват установяване на вероятна връзка между ТФ и артериалните тромбози, както и определяне на специфични терапевтични стратегии за подобряване на прогнозата при пациентите. Акцент на тези стратегии е оценката на необходимостта от лечение с АК при високорискови за тромбози пациенти в допълнение към стандартната ДААТ за редукция на рецидивите при определен риск от хеморагични инциденти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Статистическа извадка

В изследваната група са включени 41 млади пациенти (7 жени и 34 мъже) с първа изява на ОКС ≤ 55-годишна възраст, проследени за период от пет години. Снета е подробна фамилен анамнеза за нежелани сърдечно-съдови събития.

Диагностична стратегия

Чрез електрокардиография (ЕКГ) е установена зоната на исхемия в миокарда. Оценката на левокамерната систолна функция е извършена чрез трансторакална ехокардиография (ТТЕ). При всички пациенти са проведени селективна КА и ЕВЛ. Методът на генетичен анализ включва солево ДНК изолиране чрез полимеразна верижна реакция. Използваният материал е венозна кръв с антикоагулант EDTA. Скринингът обхваща най-честите генни мутации за ТФ, определени от Национална генетична лаборатория, като показания за генетично изследване при тромбози сред българската популация (фактор V Лайден мутация, PAI-1 4G/5G, протромбин G20210A, MTHFR – C677T, MTHFR A 1298C).

Критерии за подбор

С цел да оптимизираме антиисхемичната терапия, дефинирахме група с висок исхемичен риск – млади пациенти с ОКС, ТФ(+) от генетичния скрининг с две или повече от следните: 1) рецидивиращи исхемични епизоди; 2) ФИЛК ≤ 40%/интракавитарна тромбоза на ЛК; 3) ≥ 2 протромботични рискови фактора (затлъстяване, метаболитен синдром, захарен диабет); 4) есенциална тромбоцитемия. Всички ТФ(+) пациенти са подложени на ЕВЛ с назначена конвенционална антиисхемична терапия. Според резултатите от генетичния скрининг за ТФ и наличие-

tify to acute myocardial ischemia, and identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy, leading to acute myocardial injury [7]. The goals of our study in young ACS patients are to estimate the possible relationship between the TF and the arterial thrombosis, as to define specific treatment strategies to improve the prognosis of the patients. Assessing the need of anticoagulant (AC) on top of conventional DAAT is essential, when a high prothrombotic risk is present, preventing the subsequent recurrent thrombosis without increasing the risk of hemorrhagic events.

MATERIAL AND METHODS

Statistical sampling

We present 41 young patients (seven women and thirty-four men) with the first appearance of ACS ≤ 55 years old, included for a five-year period. Complete family history for cardiovascular events was taken.

Diagnostic strategy

The electrocardiography (ECG) was used to precise the ischemic myocardial zone. The left ventricle systolic function was accomplished by transthoracic 2D echocardiography (2D-echoCG). The patients were evaluated with CA and received EVT. The genetic testing was performed by PCR amplification of genomic DNA (extracted from leukocytes by salting-out). The material used was a venous blood with anticoagulant EDTA. The genotyping screening comprise the most frequent TF gene mutation, determined by National genetic laboratory as an indication for genetic testing in case of thrombosis among Bulgarian population (factor V Leiden, PAI -1 4G/5G, prothrombin G20210A, MTHFR - C677T, MTHFR A 1298C).

Selection criteria

In order to optimize the anti-ischemic therapy, we defined a high-ischemic-risk group – young ACS patients with TF(+) genetic testing and two of the following: 1) suffered recurrent ischemic episodes; 2) with LVEF ≤ 40%/intracavitary thrombosis of left ventricle; 3) ≥ 2 prothrombotic risk factors (obesity, metabolic syndrome, diabetes), and 4) essential thrombocythemia. All TF(+) patients received EVT and conventional anti-ischemic therapy. According to the results of genetic screening for TF and clinical thrombotic risk, the patients were divided in four groups – TF(+) high

то на висок тромботичен риск, пациентите се разпределят в 4 групи: ТФ(+) пациенти с висок риск, ТФ(+) с нисък риск, ТФ(-) с висок риск, ТФ(-) с нисък риск.

Терапевтична стратегия

Осем (22%) от високорисковите ТФ(+) пациенти са лекувани с ДААТ и АК. Сред тях непосредствено след индексния ОКС, 7 са лекувани с редуцирани дози директен орален АК (ДОАК), а един пациент е стартирал лечение с нискомолекулен хепарин (НМХ). При един високорисков ТФ(-) пациент е проведено лечение с ДОАК (ривароксабан). Рецидивиращи тромботични инциденти на фона на АК при двама пациенти налагат преминаване от ДОАК към аценокумарол при стриктно проследяване на INR и при един пациент се преминава от НМХ към ДОАК. От групата с ДОАК при 5 пациенти е назначена АК терапия с директни фактор Ха инхибитори (апиксабан – 2-ма, и ривароксабан – 3-ма), докато 2-ма са лекувани с директен тромбинов инхибитор (дабигатран). Останалите 6 ТФ(+) високорискови пациенти (1 е лекуван в друго лечебно заведение, 5 са отказали антикоагулантно лечение) заедно с невисокорисковите пациенти са провели антиисхемично медикаментозно лечение с ДААТ (32, 78%). При проследяването на пациентите на първата година, ДААТ + АК е заменена с моноантиагрегантна терапия (МААТ) + АК при първата група, докато ДААТ е продължена с МААТ при втората лекувана група пациенти.

Статистически методи

Количествените променливи са представени чрез средните стойности и стандартни отклонения [Mean (SD)], а категоричните – чрез абсолютни (n) и относителни (%) честоти. Сравнителните анализи при две независими групи са извършени с Mann-Whitney test, а при повече от две групи с Kruskal-Wallis test. Връзката между две категорични променливи е изследвана с Fisher's exact test. Статистическа значимост се приема при стойности на p по-малки от 0,05. За обработка на данните от проучването е използван статистическия пакет Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) версия 16.0.

РЕЗУЛТАТИ

Всички пациенти от изследваната група са изследвани за ТФ, като 37 (90,2%) от тях дават позитивни резултати. От демографските показатели преобладаващ е мъжкият пол – 32-ма пациенти (78%). Средната възраст на изследваната популация е $45,12 \pm 7,17$, като най-младите пациенти са мъж на 28 години и жена на 37 години. Обичайните рискови фактори като тютюнопушене (25, 61,0%), артериална хипертония (26, 63,4%), дислипидемия (35, 85,4%) и захарен диабет (2, 4,9%) се откриват също

and non-high thrombotic risk, ТФ(-) high and non-high thrombotic risk groups.

Therapeutic strategy

Eight (22%) of the high-risk ТФ(+) patients were treated with DAPT and AC. Among them immediately after the index ACS, seven patients were treated with reduced dose of direct oral AC (DOAC), as one of them was initially treated with low-molecular-weight heparin (LMWH). One patient of the high-risk ТФ(-) group was treated with DOAC (rivaroxaban). Recurrent thrombotic events in AC treated group impose switch from DOAC to acenocoumarol on strict INR control for two patients and LMWH to DOAC for one patient. The DOAC group includes 5 patients treated with factor Xa inhibitors (apixaban – 2, rivaroxaban – 3) and 2 patients on direct thrombin inhibitor (dabigatran). The rest of the high-risk group (one – treated previously in other hospital and 5 – refusing AC treatment) plus non-high-risk patients were treated with DAPT (32, 78%). On the first-year follow-up, DAPT + AC were continued as single dual antiplatelet therapy (SAPT) and AC in the first treated group, as DAPT was continued with SAPT in the second group.

Statistical methods

Quantitative variables are represented by mean values and standard deviations (SD), and category variables by absolute (n) and relative (%) frequencies. Comparative analyzes in two independent groups were performed with the Mann-Whitney test, and in more than two groups with the Kruskal-Wallis test. The relationship between two category variables was examined with Fisher's exact test. Statistical significance is assumed at p values less than 0.05. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 version was used to process the survey data.

RESULTS

In the investigated group all patients were tested for TF, as 37 (90,2%) were positive. Male sex was dominant – 32 patients (78%). The mean age in all population was $45,12 \pm 7,17$ SD, as the youngest patients were 28 years old man and 37 years old woman. Traditional risk factors such as smoking (25, 61,0%), arterial hypertension (26, 63,4%), dyslipidemia (35, 85,4%) and diabetes (2, 4,9%) were also presented in our group of patients. All patients were evaluated by us-

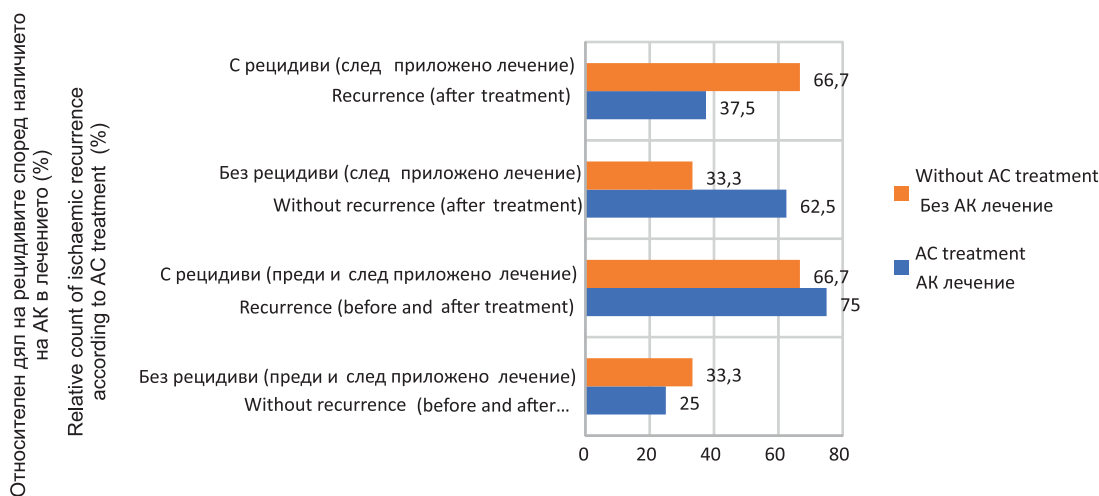
в изследваната група пациенти. При всички пациенти са проследени Dutch критериите за фамилна хиперхолестеролемия (ФХ) съгласно Dutch Lipid Clinic Network Score, като пациентите попадат в групата без вероятна ФХ (< 3 точки). Отсъстват данни за злоупотреба с наркотични вещества. Фамилна анамнеза за ИБС имат 23-ма (56.1%) от изследваните. ЕКГ обективизира 32-ма (78%) със STEMI, 4-ма (9,8%) пациенти с нетрансмурален ОМИ и 5-ма (12,2%) с нестабилна ангина пекторис. Конвенционалната ТТЕ допринесе за прецизиране на засегнатия от исхемия миокарден регион. 11 пациенти (43,9%) се представиха с преден МИ, 2-ма (4,9%) – латерален, 7 (17,1%) – с долен, 1 (2,4%) – с преднолатерален, 1 (2,4%) – с предносеаптален, и 3-ма (7,3%) – долнолатерален МИ. Фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) от конвенционалната ТТЕ е изчислена 41-50% при 14 (34,1%) от пациентите.

Най-честата ангиографска находка е едноклонова коронарна болест (ЕКБ) при 20 пациенти (48,8%), а засегнатата от МИ коронарна артерия е лява предна десцендентна (LAD) коронарна артерия при 26 пациенти (63,4%). Рецидив на остър коронарен синдром (ОКС) се наблюдава при 12 пациенти (32,4% от ТФ(+) пациенти), като от тях при 7 (18,9% от ТФ(+) пациенти) рецидивите са след приложено лечение. Рецидиви в ДОАК групата се наблюдават при 2-ма пациенти, лекувани с директни фактор Ха инхибитори (1 с аписабан и 1 с ривароксабан). Впечатление прави 29,2% по-ниска честота на рецидивите след приложено АК лечение във високорисковата група спрямо тази без АК лечение, а също така преобладаващият относителен дял на пациентите с рецидиви преди и след приложено лечение сред високорисковите ТФ(+) групи, независимо от АК лечение (съответно 66,7% и 75%) (фиг. 1).

ing Dutch criteria for familial hypercholesterolemia (FH) according to Dutch Lipid Clinic Network Score, as the diagnose FH is unlikely (< 3 points). Drug abuse was not detected. Family history for IHD had 23 (56.1%) of patients.

The ECG findings demonstrate 32 (78%) STEMI, 4 (9,8%) NSTEMI and 5 (12,2%) unstable angina pectoris patients. Conventional 2D-echoCG established the affected myocardial region. Eighteen patients (43,9%) had anterior STEMI, two (4,9%) – lateral, seven (17,1%) – inferior, one anterolateral (2,4%), one anteroseptal (2,4%) and three inferolateral (7,3%). Left ventricle ejection fraction (LVEF) was calculated 41-50% in 14 patients (34,1%).

The most common angiographic findings were single vessel disease (SVD) in 20 patients (48,8%) and MI-related artery – left anterior descending artery (LAD) in 26 patients (63,4 %). The recurrence of the ACS was observed in 12 patients (32,4% of TF(+) patients), as seven of them (18,9% of TF(+) patients) it was evident after the initiation of anti-ischemic treatment. The recurrence of ischemic events in DOAC group was seen in two patients on factor Xa inhibitors (one on apixaban and one on rivaroxaban). A reduction of the recurrence frequency with 29,2% in high-risk group on AC treatment vs high-risk group without AC therapy and also the dominance of the patients with established recurrent ischemic event among high-risk TF(+) groups regardless of AC treatment (respectively 66,7% and 75%) (Figure 1). One men patient (2,4%) had a stroke in his medical history. The most frequent TF gene mutations were PAI-1 4G/5G – 17 homozygous (41,5%), MTHFR – C677T – 16 heterozygous patients (39,0%), and MTHFR A 1298C – 17 heterozygous patients (41,5%) (Figure 2).



Фиг. 1. Извадка на високорисковите ТФ(+) пациенти с рецидиви според наличието на АК в терапията

Fig. 1. Statistical sample of high-risk TF(+) patients with recurrent ischaemic events according to different therapeutic approaches

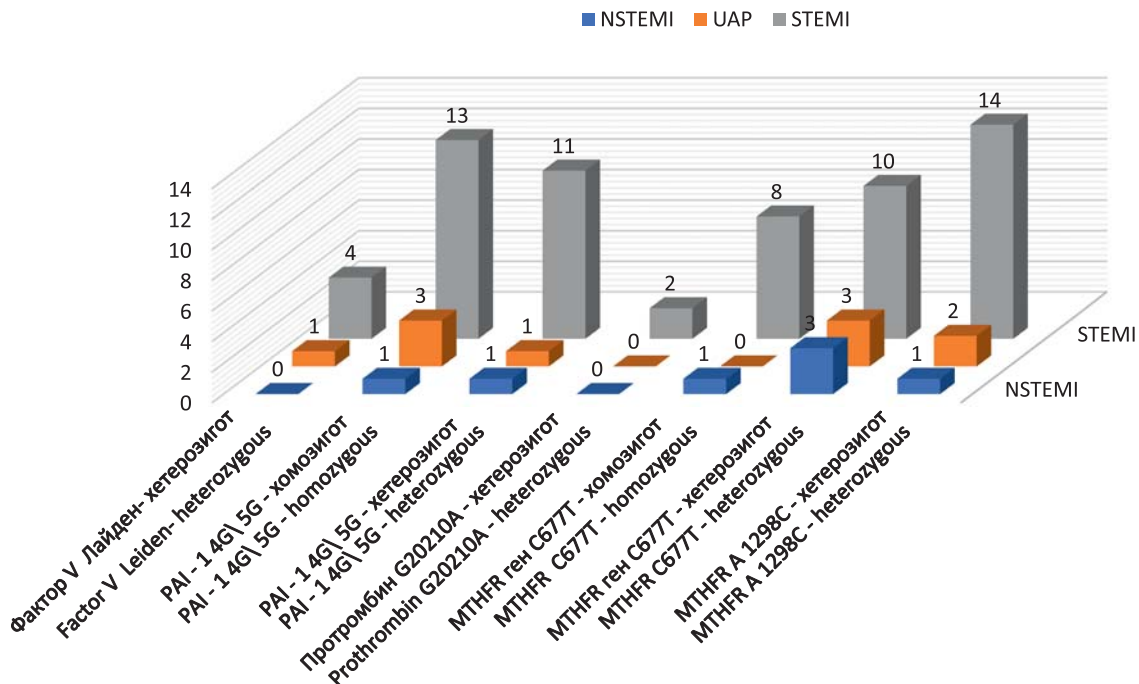
Само един случай (2,4%) на инсулт е регистриран в наблюдаваната група. PAI-1 4G/5G хомозиготна форма (17, 41,5%), MTHFR – C677T хетерозиготна форма (16, 39,0%), и MTHFR A 1298C хетерозиготна форма (17, 41,5%) са най-често срещаните мутации сред изследваната група (фиг. 2). Комбинация от 2 и повече генни мутации установихме при 2/3 от ТФ позитивните пациенти – 27 (65,9%), честотата при мъжете е 23 (67,6%), а при жените – 4 (57,1%). Наблюдаваната разлика в честотите на двата пола не е статистически значима (Fisher's Exact Test, $p = 0,214$). Средната възраст на пациентите с < 2 мутации е 42,3 (SD = 7,87), средната възраст при ≥ 2 мутации е 45,96 (SD = 6,74), а най-висока е средната възраст на пациентите, негативни за ТФ – 46,5 (SD = 8,35). Анализът показва, че не се наблюдава значима разлика във възрастта между тези три групи (Kruskal-Wallis test, $p = 0,433$). Независимо от изявата на ОКС (STEMI, NSTEMI, УАП), преобладаващата част от пациентите и в трите групи се представя с 2 и повече мутации (фиг. 2).

Наблюдава се още преваляване на изявата на STEMI (21; 77,8%), интракавитарна ЛК тромбоза (2; 7,4%), инсулти (1; 3,7%) и рецидиви след приложено лечение (5; 18,5%) при ТФ(+) пациенти с ≥ 2 мутации спрямо същите при ТФ(+) пациенти с < 2 мутации съответно: STEMI (9; 90%), интракавитарна ЛК тромбоза (0; 0,0%), инсулти (0; 0,0%) и рецидиви след приложено лечение (2; 20,0%). Протромбин G20210A

A combination of 2 or more gene mutations was found in 2/3 of the TF positive (TF(+)) patients – 27 (65.9%), the frequency in men was 23 (67.6%), and in women – 4 (57,1%). The observed difference in the frequencies of the two sexes was not statistically significant (Fisher's Exact Test, $p = 0.214$). The mean age of patients with < 2 mutations was 42.3 (SD = 7.87), the mean age of ≥ 2 mutations was 45.96 (SD = 6.74), and the highest mean age of patients negative for TF (TF(-)) – 46.5 (SD = 8.35). The analysis showed that there was no significant difference in age between these three groups (Kruskal-Wallis Test, $p = 0.433$). Regardless of the manifestation of ACS (STEMI, NSTEMI, UAP), the majority of patients in all three groups presented with 2 or more mutations. (Figure 2).

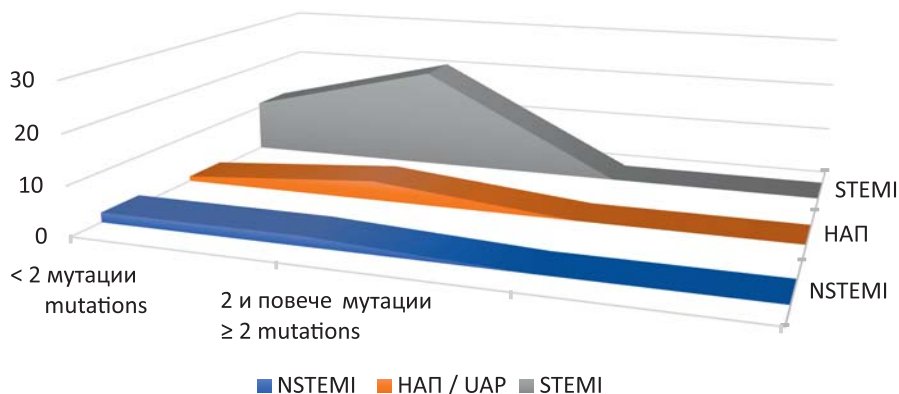
It is evident dominance in STEMI manifestation (21; 77,8%), intracavitary LV thrombosis (2; 7,4%), stroke (1, 3.7%) and recurrent ACS after treatment initiation (5; 18,5%) in TF(+) patients with ≥ 2 mutations, according to TF(+) patients with < 2 mutations: STEMI (9; 90%), intracavitary LV thrombosis (0; 0,0%), stroke (0; 0,0%) and recurrent ACS after treatment initiation (2; 20,0%).

Prothrombin G20210A heterozygous mutations occurred in two patients (4.9%), and only 5 patients (12.5%) had a factor V Leiden heterozygous muta-



Фиг. 2. Честота на генетични мутации за ТФ според изявата на ОКС

Fig. 2. Frequency of TF gene mutations according to acs presentation



Фиг. 3. Брой мутации според изявата на ОКС

Fig. 3. Absolute count of gene mutations according to ACS manifestation

хетерозиготни мутации се срещат при 2-ма пациенти (4,9%), а фактор V Лайден хетерозиготна мутация притежават само 5 (12,5%). Хомозиготни протромбин G20210A и фактор V Лайден не са установени.

Рецидивиращи коронарни тромбози са намерени при 37,5% – 3-ма от 8 високорискови TF(+) антикоагулирани пациенти, и при 66,7% – 4 от 6 високорискови TF(+) неантикоагулирани пациенти, или съответно 43% и 57% от всички рецидиви след приложено лечение. Ангиографската характеристика на регистрираните рецидиви след приложено лечение включва: остра инстент тромбоза (2, 29%) и късна инстент тромбоза (1, 14%) при високорисковата TF(+) група с АК лечение, подостра инстент тромбоза (1, 14%), инстент рестеноза до 1 г. (1, 14%) и инстент рестеноза над 1 г. (2, 29%) при високорисковата група TF(+) пациенти без АК лечение. Преживяемостта в изследваната група е 100%. Не са установени хеморагични инциденти в лекуваните групи.

Сред изследваната популация значително преобладават мъжкият пол, предният STEMI, ЕКБ и LAD като съд, отговорен за острия коронарен инцидент. Най-висока е честотата на генните мутации: PAI-1 4G/5G хомозиготи, MTHFR-C677T хетерозиготи и MTHFR A 1298C хетерозиготи. Основните изходни характеристики при пациентите с тромбофилия и при тези без тромбофилия са представени нагледно в табличен вид (табл. 1).

В резултат на проведеното ЕВЛ и антиисхемична медикаментозна терапия при TF(+) група с висок исхемичен риск се постига почти двойна редукция на честотата на рецидивите на исхемични инциденти при антикоагулираните пациенти при не по-висок риск от кървене и сравнима преживяемост.

ОБСЪЖДАНЕ

Преобладаващата част от литературата назовава като „млади“ пациентите на възраст под 45 г. В проучването GRACE (Global Registry of Acute

tion. Homozygous prothrombin G20210A and factor V Leiden have not been established.

Recurrent coronary thrombosis was seen in 37,5% – 3 of 8 TF(+) high-risk anticoagulated patients and in 66,7% – 4 of 6 TF(+) high-risk not-anticoagulated patients or respectively 43% and 57% of recurrent episodes after treatment initiation. Angiographic profile of the recurrent events includes: acute in-stent thrombosis (IST) (2, 29%) and late IST (1, 14%) in high-risk TF(+) group on AC treatment, sub-acute IST (1, 14%), in-stent restenosis (ISR) on the first year (1, 14%) and ISR after the first year (2, 29%) in the high-risk TF(+) group without AC therapy. The survival in the investigated group was 100%. There was not detected bleeding event in the treated groups.

Prevalent in the studied group was male sex, anterior STEMI, SVD and LAD-related myocardial injury. The common gene mutation affected PAI-1 4G/5G homozygous, MTHFR – C677T heterozygous and MTHFR A 1298C heterozygous. The baseline characteristics of the TF(+) and TF(-) patients are presented in Table 1.

The result of endovascular and anti-ischemic medical treatment of the high-risk TF(+) group was almost double reduced the frequency of recurrent ischemic events in anticoagulated patients with a non-higher risk of bleeding and the same rate of survival.

DISCUSSION

Predominant of the studies and registries determine young adults with AMI before 45 years old. In

Таблица 1. Основни изходни характеристики на пациентите / Table 1. Main initial characteristics of patients

Показател / Indicator		Без тромбофилия Whitout thombophilia TF/-/		С тромбофилия Whit thombophilia TF+/+		Общо		p
		N	%	N	%	N	%	
Пол / Gender	Мъже / Male	2	50,0	32	86,5	34	82,9	0,128
	Жени / Female	2	50,0	5	13,5	7	17,1	
Възраст/ Age, Mean (SD)		46,50 (8,25)		44,97 (7,14)		45,12 (7,17)		0,660
Вид ОКС / ACS	NSTEMI	1	25,0	3	8,1	4	9,8	0,652
	Долен / Inferior	1	25,0	6	16,2	7	17,1	
	Долнолатерален Infero-lateral	0	0,0	3	8,1	3	7,3	
	Латерален / Lateral	0	0,0	2	5,4	2	4,9	
	НАП / UAP	1	25,0	4	10,8	5	12,2	
Преден/ Anterior	Преден/ Anterior	1	25,0	17	45,9	18	43,9	
	Преднолатерален Antero-lateral	0	0,0	1	2,7	1	2,4	
	Предносептален Antero-septal	0	0,0	1	2,7	1	2,4	
Виновен за ОКС коронарен съд / ACS target vessel	LAD	2	50,0	24	64,9	26	63,4	0,377
	LCx	0	0,0	6	16,2	6	14,6	
	LM, LAD	0	0,0	2	5,4	2	4,9	
	RCA	2	50,0	4	10,8	6	14,6	
	RIM, LCx	0	0,0	1	2,7	1	2,4	
Коронарно засягане (бр.) / Number of vessel disease (count)	1	2	50,0	18	48,6	20	48,8	1,000
	2	2	50,0	14	37,8	16	39,0	
	3	0	0,0	5	13,5	5	12,2	
Инсулт / Stroke		0	0,0	1	2,7	1	2,4	1,000
Артериална хипертония / Arterial hypertension		2	50,0	24	64,9	26	63,4	0,615
Дислипидемия / Dyslipidemia		4	100,0	31	83,8	35	85,4	1,000
Тютюнопушене / Tobacco abuse		4	100,0	21	56,8	25	61,0	0,143
Захарен диабет / Diabetes mellitus		0	0,0	2	5,4	2	4,9	1,000
Фамилна обремененост за ИБС / Family history of CAD		3	75,0	20	54,1	23	56,1	0,618
Рецидиви след проведено ле- чение / Ischemic recurrence after treatment initiation		0	0,0	7	18,9	7	17,1	1,000

Coronary Events) младите пациенти съставляват 6.3% [8] от групата на острите коронарни инциденти, в регистъра Thigh ACS – 5.8% [9], докато в Испанския регистър те достигат 7% [10]. Честотата на заболяването е по-висока над 45-годишна възраст в западните страни, за разлика от някои индийски регистри, отразяващи по-ранната му изява.

Bhardwaj и сътр. [11] изследват рисковите фактори и ангиографския профил на такава група пациенти. Те проследяват 124 пациенти и установяват, че при МИ в групата под 40-годишна възраст доминират изключително мъжкият пол, увредата на предна стена на лявата камера, ЕКБ и основните рискови

GRACE study (Global Registry of Acute Coronary Events), young patients present 6.3% [8], from ACS patients, until in Thigh ACS registry – 5.8% [9] and in Spain registry – 7% [10]. The frequency of this disease is higher in older than 45 years old patients in Western countries, but some Indian registries demonstrate younger age appearance.

Bhardwaj et al. [11] examine risk factors and angiographic profile of this patient group. They followed-up 124 patients and conclude that MI in less than 40 yrs. of age is almost exclusively seen in male more common with the anterior wall MI, SVD and the major risk

фактори – тютюнопушене, артериална хипертония, високи триглицериди, нисък HDL и завишен Lpa. Последният е завишен при 45.16% от пациентите. Наднормени стойности на хомоцистеин се наблюдават при 26.6%. Коронарна тромбоза без стеноза е установена при 3-ма пациенти, като не е открита причина за протромботичното състояние при тях.

Друго проспективно, едноцентрово индийско проучване (North India-AMIYA Study) [12] обхваща ранната изява на ОМИ със ST-елевация при 1116 пациенти под 30 год. по отношение на клинична картина, рискови фактори, индекс на болничните резултати и техните ангиографски характеристики. Авторите установяват, че най-честата изява на STEMI сред индийско население под 30-годишна възраст е оклузия на LAD, водеща до МИ на предна стена на лявата камера в резултат на рискови фактори като тютюнопушене, фамилна анамнеза за преждевременна КАБ, захарен диабет, хиперхомоцистеинемия и обезитет. Усложнения от ОКС по време на острата фаза на МИ (персистираща гръдна болка, перикардит и сърдечна недостатъчност) са най-често срещани при жени и диабетици, което може да се обясни с нетипичната изява, както и с подлежащата триклонова коронарна болест или със стволото засягане на лявата коронарна артерия. Значително по-висока вътреболнична смъртност се регистрира сред пациентите с диабет и многоклонова коронарна болест. Малък дял от пациентите получава първична перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) в резултат на няколко фактора – от една страна, е високата финансова стойност, а от друга – нефункциониращите през нощта ангиографски зали, а в същото време много от пациентите са хоспитализирани именно през нощните часове. Това е и причината преобладаващата част от тях да получат комбинирано фармако-инвазивно лечение. Друга интересна находка са аномалният произход на коронарните артерии от противоположния коронарен синус (2.8%), както и наличието на самостоятелен коронарен съд при четири случая, което се среща изключително рядко. В нашия сърдечно-съдов център са проследени 5 клинични случая на самостоятелни коронарни артерии за период от 3 години с подобна клинична изява (левокамерна систолна дисфункция и надкамерна систолна аритмия) и различни анатомични данни, засягащи както лявата, така и дясната коронарна система. Значими стенози на коронарните артерии се наблюдават при 3-ма от пациентите.

М. Eged и сътр. [13] разглеждат причините за ОМИ при пациенти под 45 год. в четири групи: 1) атероматозна КАБ; 2) неатероматозна КАБ; 3) хиперкоагуабилни състояния; 4) МИ в резултат на злоупотреба с наркотични вещества, като се установява и припокриване между отделните групи. Преждевременна атероматозна КАБ се наблюдава при пациенти с вродени рискови фактори, включващи нарушения в липидния профил, особено хипер-

factors for IHD-smoking, arterial hypertension, high triglycerides, low HDL cholesterol levels and raised lipoprotein a (Lpa) levels. Latter is high in 45.16% of patients. Raised homocysteine had 26.6% patients. Three patients had coronary thrombosis with no stenosis. They could not find any cause for the prothrombotic state in these patients.

Other prospective, single-centre Indian study (North India-AMIYA Study) [12] view early presentation of AMI with STEMI in 1,116 patients below 30 years old according to clinical presentation, risk factors, hospital outcome index and their angiographic characteristics. It concludes that the most common presentation of STEMI among the Indian population < 30 years is occlusion of LAD leading to the anterior wall MI and due to smoking, family history of premature CAD, diabetes, hyperhomocysteinemia and obesity. Complications of ACS during the acute MI phase (persistent chest pain, pericarditis and heart failure) are more common to women and in patients with diabetes, due to late and atypical presentation, and also the underlying triple vessel disease or left main involvement. Significantly higher is also in-hospital mortality among diabetes and multivessel disease patients. Only a small fraction of patients received primary percutaneous coronary intervention (PCI), due to several factors: it was more expensive, and cath-lab is non-operational at night, but many patients were admitted during night-time. Another interesting finding in this study is 23 patients (2.8%) with anomalous coronary arteries, where a single origin of the coronary arteries is detected in four cases (17.4% of the anomalies and 0.4% of the studied population), which in itself is exceedingly rare. In our cardiovascular unit for a three-year period we followed-up five clinical cases (0.06% of the studied population) of a single coronary artery with similar clinical manifestations (left ventricle systolic dysfunction and supraventricular cardiac arrhythmias) and different anatomic findings, affecting both left and right coronary system. A significantly stenotic coronary artery had three of them.

M. Eged et al. [13] divide the causes of MI among patients aged less than 45 into four groups: 1. Atheromatous CAD; 2. Non-atheromatous CAD; 3. Hyper-coagulable states; 4. MI related to substance misuse and consistent overlap between all the groups. Premature atheromatous CAD is observed in patients with conventional risk factors,

триглицеридемия и ниски нива на HDL холестерол, захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс [14], но също и при новооткрити рискови фактори за ССЗ като хиперхомоцистеинемия и повишени нива на липопротеин А (Lpa) [15, 16]. Тези данни са подкрепени от трудовете на Bhardwaj и сътр. [11], както и от резултатите от North India-AMIYA Study [12]. Тютюнопушенето сред младите пациенти, паралелно с наличен атероматозен процес, се установява с висока честота до 92% при изследваните групи [17]. Децата на пациенти с преждевременна КАБ показват повишена склонност към нарушения в липидната обмяна, инсулинова резистентност и затлъстяване [18]. Специфични ангиографски находки са открити от проучването CASS при пациенти под 45 г. с преобладаващи нормални коронарни артерии и дискретни аномалии на коронарните артерии, както и висока честота на ЕКБ [17]. Неатероматозната КАБ е представена от вродени и придобити аномалии на коронарните артерии. Хиперкоагуабилните състояния при млади пациенти с МИ са свързани с антифосфолипиден синдром, фактор V Лайден генни мутации и антитромбин III недостатъчност. Наркозависими от кокаин пациенти са още по-рискови за настъпване на МИ, тъй като ефектите на кокаина са налице до 76 часа след употребата му и се засилват при тютюнопушене [13].

Рандомизирани плацебо-контролирани фаза 3 клинични проучвания (APPRAISE-2 и ATLAS ACS-2 TIMI 51) при пациенти с ОКС са проведени независимо едно от друго с два от ДООК (апиксабан и ривароксабан) при неизвестен генетичен профил на пациентите за ТФ [19, 20]. Приложението на ривароксабан в дози от 2,5 или 5 mg двукратно дневно в допълнение към ДААТ (ацетилсалицилова киселина и клопидогрел) редуцира големите нежелани сърдечно-съдови събития (HR, 0.84; 95% CI, 0.74-0.96) и стент тромбозите (HR, 0.69; 95% CI, 0.51-0.93) в сравнение с плацебо, но за сметка на по-високата честота на значимо кървене (HR, 3.96; 95% CI, 2.46-6.38). По-ниската доза в двукратен дневен прием редуцира сърдечно-съдовата смъртност (HR, 0.66; 95% CI, 0.51-0.86) и смъртността по други причини (HR, 0.68; 95% CI, 0.53-0.87) спрямо плацебо, като това дозово ниво е одобрено в Европа за вторична превенция при стабилни пациенти с ОКС и завишени сърдечни биомаркери [20].

Lichtman и сътр. [21] изследват половите различия в клиничната изява и възприятията на симптомите сред млади пациенти с МИ въз основа на проучването VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). Проследени са 2985 пациенти (2009 жени и 976 мъже) на възраст между 18 и 55 години, хоспитализирани за ОМИ в 103 болници в САЩ. Те установяват, че повечето от жените и мъжете са с гръдна болка (дефинирана като болка, натиск, стягане и диском-

including lipid abnormalities especially hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels, diabetes and impaired glucose tolerance [14], but also novel risk factors for IHD like hyperhomocysteinemia and increased Lpa levels [15, 16]. With respect to latter Bhardwaj et al. [11] and North India-AMIYA Study [12] has similar results. The cigarette smoking among young patients with a reported atheromatous process, was found to be common in up to 92%. [17] Children born of parents with premature IHD tend to have more prevalence of lipid abnormalities, insulin resistance and obesity [18]. Peculiar angiographic findings were found in the CASS study in patients less than 45 years with increased prevalence of normal coronary arteries and minor coronary artery abnormalities and high frequency on SVD [17]. Non-atheromatous CAD is presented by congenital and acquired coronary artery anomalies. Hyper-coagulable states in young MI patients are presented by antiphospholipid syndrome, factor V Leiden gene mutation and antithrombin III insufficiency. Cocaine abusers are even more vulnerable for MI, because cocaine effects can present up to 76 hours after its use and amplifies with smoking [13].

Randomized placebo-controlled phase 3 clinical trials (APPRAISE-2 and ATLAS ACS-2 TIMI 51) in ACS patients were separately performed with two of DOACs (apixaban and rivaroxaban) at an unknown TF genetic profile [19, 20]. Rivaroxaban at doses of 2.5 or 5 mg twice daily in addition to DAAT (acetylsalicylic acid plus clopidogrel) reduced major adverse cardiovascular events (HR, 0.84; 95% CI, 0.74-0.96) and stent thrombosis (HR, 0.69; 95% CI, 0.51-0.93) compared with placebo, but at the cost of a higher incidence of TIMI major bleeding (HR, 3.96; 95% CI, 2.46-6.38). The lower dose twice daily reduced cardiovascular mortality (HR, 0.66; 95% CI, 0.51-0.86) and all-cause mortality (HR, 0.68; 95% CI, 0.53-0.87) compared to placebo. This dose level has been approved in Europe for secondary prevention in stable patients with ACS and elevated cardiac biomarkers [20].

Lichtman et al. [21] explored sex differences in the presentation and perception of symptoms among young patients with MI, based on of VIRGO study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). It is performed in follow-up of 2985 (2009 women and 976 men)

форт). При жените по-често се наблюдава съчетание от над 3 свързани симптома спрямо мъжете (в т.ч. епигастрални симптоми, прескачания, болка или дискомфорт в долна челюст, шия, рамене или между лопатките (61.9% при жените спрямо 54.8% при мъжете, $P < 0.001$). Проучването заключава, че симптомите на ОМИ са подобни при младите мъже и жени с преобладаващ симптом гръдна болка, независимо от пола, като при жените се наблюдават по-голям брой допълнителни симптоми, различни от гръдна болка, спрямо мъжете. При жените в миналата анамнеза се наблюдават по-често застойна сърдечна недостатъчност, захарен диабет, затлъстяване, инсулт или транзиторна исхемична атака, хронична бъбречна недостатъчност и хронични белодробни заболявания, докато преобладаващи при мъжете са хиперхолестеролемия, STEMI и стеснения на съдовете над 50%.

През 2018 г. Chandrasekhar и сътр. [22] изследват ОМИ при млади жени под 55 г. Често за разлика от типичния за мъжете образ, при жените това заболяване е неоптимално диагностицирано и лекувано, поради атипичното клинично представяне и забавяне на доболничната диагностика, срещано в литературата като Yentl синдром [23, 34]. ОМИ при млади жени се причинява от атеросклероза, микросъдова дисфункция, вазоспазм или спонтанна коронарна дисекция. Спрямо мъжете при жените се регистрира по-голяма вътреболнична, ранна и късна смъртност в резултат на придружаващите заболявания при тях. Малко са значимите проучвания, предназначени за оценка на специфичните рискови фактори и резултати от лечението на ИБС при жените (проучванията WISE, VIRGO и GENESIS PRAXY). Смята се, че преди менопаузата при жените има по-нисък сърдечно-съдов риск благодарение на протективните свойства на естрогените в това отношение, но високата честота на обичайните сърдечно-съдови рискови фактори компенсират тези ефекти. Повечето от ОМИ при тях настъпват в резултат на руптура на атеросклеротична плака, но в 1/3 от случаите се наблюдава тромб върху интактна фиброзна шапка [25]. В проучването WISE при 80% от пациентите с ангиографски нормални коронарни артерии от вътресъдовото ултразвуково изследване се установяват плаки [26]. Следователно неоптималната диагностика и лечение на ОМИ при млади жени биха могли да бъдат в основата на лошите близки и далечни резултати в тази група пациенти [22, 27].

Nikolopoulos и сътр. [28] предполагат, че полиморфизмът PAI-1 4G/5G, повишените нива на холестерол и триглицериди увеличават риска от МИ въз основа на Менделовия рандомизационен метаанализ.

Египетско проучване [29] проследява асоциацията между хемостазния генен полиморфизъм и ранното начало на ИБС преди 40-годишна възраст, включително ОМИ (31 пациенти). Alkhiary и сътр.

patients between 18 and 55 years of age admitted for AMI in 103 hospitals in the USA. They consist that AMI symptoms were similar for young women and men, with chest pain as the predominant symptom for both sexes, but women presented with a greater number of additional non-chest pain symptoms (61.9% for women versus 54.8% for men, $P < 0.001$). Women were more likely to have a history of congestive heart failure, diabetes mellitus, obesity, stroke or transient ischemic attack, chronic kidney disease and chronic lung disease, while men were more likely to have hypercholesterolemia, STEMI, and stenosis $> 50\%$.

In 2018 Chandrasekhar et al. [22] explored AMI in young women less than 55 years of age. Frequently this disease last underdiagnosed and undertreated due to atypical clinical presentation and pre-hospital delays, unlike men-pattern known as Yentl syndrome [23, 24]. AMI in young women is caused by atherosclerosis, microvascular dysfunction, vasospasm or spontaneous coronary artery dissection. Compared with men, women have greater in-hospital, early and late mortality, as a result of baseline comorbidities. A few important studies specifically designed to examine female-specific risk factors and outcomes in IHD (WISE Study, VIRGO Study and GENESIS PRAXY Study). While premenopausal women are thought to be of low risk from a cardiovascular perspective, due to the protective effects of estrogen, the higher rates of traditional cardiovascular risk factors outweigh these benefits. Majority of AMI occur in the context of plaque rupture; however, in a third of cases, thrombus occurs with an intact fibrous cap. [25] From the WISE trial, 80% of patients with normal coronaries on CA were observed to have plaque in the coronaries on intravascular ultrasound [26]. Thereby underdiagnosis and undertreatment could explain the worse outcomes in young female patients with AMI [22, 27].

Nikolopoulos et al. [28] suggest that PAI-1 4G/5G polymorphism, cholesterol and triglyceride levels increase the risk for MI, based on the Mendelian randomization meta-analysis.

An Egyptian study [29] explores association of haemostatic gene polymorphisms with early-onset IHD before the age of 40 years, including AMI (31 patients). Thus Alkhiary et al. consist that factor V Leiden and prothrombin G20210A heterozygosity increase the risk

установяват, че мутации на фактор V Лайден и хетерозиготно носителство на протромбин G20210A с увеличават риска от ОМИ. Сред изследваната група не са включени пациентите със захарен диабет, наркозависимите и тези с придобити причини за тромбофилия (антифосфолипиден синдром, скоршна хирургична процедура или травма, злокачествени заболявания).

През 2006 г. Zheng Ye и сътр. [30] публикуват данни от метаанализ на 191 проучвания, свързани с 1691A вариант на фактор V Лайден, фактор VII G10976A, протромбин G20210A, PAI-1 4G/5G и три варианта на тромбоцитен гликопротеин (GP) рецепторни варианти (GPIa C807T, GPIb T[-5]C, GPIIIa C1565T), обхващащи общо 66155 случая на КАБ и 91 307 контроли. Резултатите демонстрират повишени нива на циркулираща тромбинова генерация в резултат на 1691A вариант на фактор V Лайден и протромбин G20210A, като всеки от тях би довел до умерено увеличаване на риска от КАБ.

Различни изследователи [11, 12] откриват полово предилекция в полза на мъжкия пол, преобладаване на ЕКБ, както и на LAD като виновна за инфаркта артерия при млади пациенти с ОМИ. Обичайните рискови фактори [11-13, 21] като фамилна обремененост за КАБ, тютюнопушене, артериална хипертония, дислипидемия и захарен диабет също са застъпени при тази група пациенти, както и допълнителни рискови фактори, вкл. хиперхомоцистемия [11-13, 15, 16]. Установяването на взаимовръзка между няколко протромботични състояния (антифосфолипиден синдром, генна мутация на фактор V Лайден, антитромбин III недостатъчност, PAI-1 4G/5G полиморфизъм) и ОМИ при млади пациенти [13, 28, 29], както и тази между вариант на фактор V Лайден и протромбин G20210A и КАБ [30], изисква допълнителни проучвания.

Голяма част от научните трудове са насочени към изследване на клиничния профил на младите пациенти с ОКС и ТФ, в т.ч. демографска характеристика, рискови фактори, придружаващи заболявания, особености в лабораторните показатели и генетичен профил за протромботични състояния. Крайно недостатъчни обаче са препоръките по отношение на терапевтични алгоритми за медикаментозно лечение при тази група пациенти. ДОАК са доказали ефективността си при лечението на общата популация с дълбоката венозна тромбоза, но при подгрупата с вродена ТФ все още са необходими големи рандомизирани проучвания. Още по-осезаема е липсата на научни данни относно ефективността на ДОАК при пациенти с ТФ и остри коронарни артериални тромбози. Общата популация с ОКС по препоръки от световни ръководства подлежи на медикаментозно лечение с ДААТ. Преждевременната КАБ (≤ 55 г. при мъжете и ≤ 65 г.

of AMI. Among this group of patients are not included those with diabetes, drug abuse and acquired causes of TF (antiphospholipid antibody syndrome, recent surgery procedure or trauma, and malignancy).

In 2006 Zheng Ye et al. [30] published a data of meta-analyses of 191 studies in relation to a 1691A variant of factor V Leiden, factor VII G10976A, prothrombin G20210A, PAI-1 4G/5G, and three platelet glycoprotein (GP) receptor variants (GPIa C807T, GPIb T (-5)C, GPIIIa C1565T), involving a total of 66155 CAD cases and 91 307 controls. The results were an increased circulating thrombin generation, due to a 1691A variant of the factor V gene and the 20210A variant of the prothrombin gene, as each of them might be moderately associated with the risk of CAD.

Different researchers [11,12] established sex differences in favour of man, predominance of single CAD and LAD-related ACS in young AMI patients. Traditional risk factors [11-13, 21] such as family history for CAD, smoking, arterial hypertension, dyslipidemia and diabetes were also presented in this group of patients, as also a novel risk factors for IHD, like hyperhomocysteinemia [11-13, 15, 16]. Association between several prothrombotic states, (antiphospholipid syndrome, factor V Leiden gene mutation, antithrombin III insufficiency, PAI-1 4G/5G polymorphism) and AMI in young patients, consisted by different researchers [13, 28, 29] and both of 1691A variant of factor V Leiden and prothrombin, and CAD [30], needs additional investigation to improve.

Most of the scientific data is focused on the study of the clinical profile of young patients with ACS and TF, including demographic characteristics, risk factors, concomitant diseases, features of laboratory tests and genetic thrombogenic profile. Extremely insufficiently recommendations are available in terms of therapeutic algorithms for drug treatment in this group of patients. DOAC has demonstrated the efficacy of treatment in the general population with deep vein thrombosis, but in the subgroup with congenital TF there is even more need for large randomized clinical trials. An even greater interaction is the lack of scientific data on the effectiveness of DOAC in patients with TF and acute thrombosis of the coronary artery. According to the existing guidelines, the general population with ACS is a subject to drug treatment with DAPT. Premature CAD (≤ 55 years for men and ≤ 65 years for women), as a high-risk factor, adds additional etiological clarification.

при жените), като фактор, обуславящ висок риск, налага допълнително етиологично уточняване. За тази цел ние използваме резултатите от лабораторни генетични изследвания, които в комбинация с други протромботични рискови фактори допринасят за обособяване на група пациенти с висок тромbogenен риск. Лечението на тази група е предизвикателство поради голямата честота на рецидивиращи тромботични инциденти. В таргетната високорискова група установяваме редуциране на честотата на рецидивите на ОКС при пациентите на допълнително АК лечение през първата година след ОКС, спрямо лекуваните единствено с ДААТ, при еднакъв хеморагичен риск.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При млади пациенти с преждевременна изява на ОМИ е от съществено значение установяването на етиологията на заболяването. Детайлното снемане на лична и фамилна анамнеза е крайъгълен камък в диагностичната стратегия, което подпомага оценката за необходимост от провеждане на генетични изследвания при подбрани пациенти. Също така клиничният профил на пациента заслужава допълнително внимание. Независимо от високата честота сред изследваната популация, взаимовръзката между полиморфизма PAI-1 4G/5G и/или MTHFR мутациите и ОМИ при млади пациенти се нуждае от допълнителни доказателства, но паралелно с това поставя и въпроса за значимостта на бъдещо изследване ролята на хиперхомоцистеинемията в настъпването на ОКС сред младото българско население. Резултатите от скрининга за ТФ в допълнение към останалите протромботични рискови фактори и/или условия са от съществено значение за определяне на високорисковите пациенти. Последните се нуждаят от подходящо противорецидивно анти тромботично лечение за подобряване както на близката, така и на далечната прогноза. Добавянето на АК към стандартната антиисхемична терапия при млади пациенти с ОКС и ТФ през първата година след индексния ОКС подобрява близката прогноза в изследваната група. Допълнителни рандомизирани клинични изследвания са необходими за установяване на такава зависимост в популацията, както и продължително проследяване на пациентите за оценка на далечните ефекти от приложеното лечение.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография/References

1. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2017), Bulgaria: State of National Health in 2017, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264285071-bg>;

Thus, we use the results of laboratory genetic testing, which, combined with other prothrombotic risk factors, contribute to the identification of a group of users with a high thrombogenic risk. Treatment of this group is being developed due to the high frequency of recurrent thrombotic events. In this high-risk group, a reduction in the incidence of ACS recurrence was found in patients receiving additional AC treatment in the first year after ACS, depending on those treated with DAPT alone, at a similar haemorrhagic risk.

CONCLUSION

In young adults with premature appearance of AMI is important to investigate the etiology of the disease. Taking the family and personal history is the cornerstone of diagnosing strategy, assessing the need of a laboratory genetic testing in the selected patients. Similarly, personal clinical profile of the index patient deserves additional regard. Although the high frequency among the studied population, the association between PAI-1 4G/5G and/or MTHFR mutations and AMI in young male patients needs additional investigation to improve, but also the impose the question for the significance of future research, concerning the role of hyperhomocysteinaemia in ACS occurrence among young Bulgarian population. Results of TF screening in addition to the other pro-thrombotic risk factors and/or conditions is substantially to define a high-risk profile. The latter need appropriate antirelapse antithrombotic treatment to improve both short-term and long-term prognosis. The addition of AC to standard antiischemic therapy in young patients with ACS and TF in the first year after index ACS improved the short-term prognosis in the study group. Additional randomized clinical trials are needed to establish such dependence in the population, as well as long-term follow-up of patients to assess the long-term effects of treatment.

No conflict of interest was declared

2. Office of National Statistics. Key health statistics from the General Office, 2000. http://www.statistics.gov.uk/health_and_care.

3. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national cardiovascular disease prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years for 10 causes of cardiovascular mortality, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1-25.

4. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9061):1269-76.
5. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:802-10.
6. Office of National statistics. Drug abuse, misuse of alcohol and smoking. <http://www.statistics.gov.uk/cci>.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) *Eur Heart J*, 2019,40, 237-269.
8. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005; 149:67-73.
9. Tungsubutra W, Tresukosol D, Buddhari W, et al. Acute coronary syndrome in young adults: The Thai ACS Registry. *J Med Assoc Thai* 2007; 90:81-90.
10. Morillas P, Bertomeu V, Pabón P, et al. Characteristics and outcome of acute myocardial infarction in young patients. The PR-AMHO II study. *Cardiology* 2007; 107:217-25.
11. Bhardwaj R, Kandoria A, Sharma R. Myocardial infarction in young adults-risk factors and pattern of coronary artery involvement. *Niger Med J* 2014; 55:44-7.
12. Sinha SK, Krishna V, Thakur R, et al. Acute myocardial infarction in very young adults: A clinical presentation, risk factors, hospital outcome index, and their angiographic characteristics in North India – AMIYA Study. *ARYA Atheroscler* 2017; 13(2): 1-9.
13. Egred M, Viswanathan G and Davis GK. Myocardial infarction in young adults *Postgrad Med J* 2005 81: 741-745.
14. Malmberg K, Barenholm P, Hamsten A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a younger age. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:592-4.
15. Foody JM, Milberg JA, Robinson K, et al. Homocysteine and lipoprotein (a) interact to increase coronary artery disease risk in young men and women. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2000; 20:493-9.
16. Issar HS, Puri VK, Narain VS, et al. Lipoprotein (a) and lipid levels in young patients with myocardial infarction and in their first-degree relatives. *Indian Heart J* 2001; 53:463-6.
17. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, et al. Myocardial infarction in young adults: Angiographic characteristics, risk factors and prognosis, coronary artery surgery study register (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:654.
18. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa heart study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-6.
19. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365:699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819;
20. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366:9-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277;
21. Lichtman JH, Leifheit EC, Safdar B, et al. Sex Differences in the Presentation and Perception of Symptoms Among Young Patients With Myocardial Infarction, Evidence from the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients); *Circulation*. 2018; 137:781-790.
22. Chandrasekhar J, Gill A, Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives; *International Journal of Women's Health* 2018;10 267-284.
23. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(8):522-529.
24. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(4):274-276.
25. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34(10):719-728.
26. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*. 2010;23(6):511-519.
27. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(9):916-947.
28. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(7): 937-950.
29. Alkhiary W, Azzam H, Abdo Yossof MM, et al. Association of Hemostatic Gene Polymorphisms With Early-Onset Ischemic Heart Disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2015; 1-8.
30. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls. *The Lancet*, 2006;367(9511), 651-658.