

ВЛИЯНИЕ НА ИЗХОДНАТА АНЕМИЯ ВЪРХУ ПРОГНОЗАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ БЕЗ ST-ЕЛЕВАЦИЯ

И. Байрактарова, Г. Владимиров, Х. Матеев, А. Александров, Е. Трендафилова

Национална кардиологична болница – София

IMPACT OF BASELINE ANEMIA ON THE SHORT- AND LONG-TERM PROGNOSIS OF PATIENTS PRESENTING WITH NON-ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

I. Bayraktarova, G. Vladimirov, H. Mateev, A. Alexandrov, E. Trendafilova

National Heart Hospital – Sofia

- Резюме.** Предшестващата анемия е известен предиктор за смърт при пациенти със остър инфаркт на миокарда със ST-елевация. Данните за влиянието на анемичния синдром са доста по-оскъдни при остър миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI). **Цел:** Поставихме си за цел да оценим честотата на анемията и влиянието ѝ върху ранните и късните резултати при български пациенти с NSTEMI. **Материал и методи:** Проведохме амбиспективен анализ на 138 последователни пациенти с NSTEMI, като наличие на анемия се прие при изходен хемоглобин < 120 g/L за жени, < 130 g/L за мъже. **Резултати:** Няма значима разлика в честота на основните рискови фактори при пациентите със и без анемия. Анемичните пациенти са по-възрастни, с по-ниско тегло спрямо ръста и по-лоша изходна бъбречна функция. Изходната анемия е свързана с по-високи стойности на рисковия сбор GRACE и по-голям предполагаем размер на реализирания инфаркт според достигнат максимален тропонин I. Няма разлика в приложението на интервенционално лечение. Болничният престой е значително по-дълъг в групата с анемия и е свързан с повече усложнения. Няма разлика в честотата на вътреболничните хеморагични събития и в проведената антиагрегантна терапия, но пациентите с изходна анемия значимо по-често са получили кръвопреливане. Общата смъртност е по-висока при анемичните пациенти както по време на първичния болничен престой, така и по време на проследяването. **Заключение:** Анемията при постъпването е свързана с повишен риск за усложнен болничен престой и вътреболнична смъртност, както и за влошена отдалечена преживяемост при пациентите с NSTEMI и следва да се включва в общата оценка на риска.
- Ключови думи:** остър коронарен синдром, остър миокарден инфаркт без ST-елевация, анемия при приемането, рискови фактори за нежелани събития, оценка на риска
- Адрес за кореспонденция:** д-р Искра Байрактарова, дм, Отделение по неинвазивна диагностика, Национална кардиологична болница, ул. Коньовица № 65, 1309 София, e-mail: i.bayraktarova@yahoo.com

- Abstract.** Anaemia at admission is a known predictor of death in patients with myocardial infarction with ST-elevation (STEMI). Data on the effect of anaemia on the prognosis in patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) is less readily available. **Purpose:** We aimed to evaluate the frequency of anaemia in a Bulgarian tertiary centre NSTEMI patient population, and its effect on the immediate and extended prognosis of the patients. **Methods:** We performed ambispective analysis of 138 consecutive patients with NSTEMI, and anaemia was defined as haemoglobin at admission below 120 g/L for females and below 130 g/L for males. **Results:** There was no significant difference in the frequencies of standard risk factors between patients with and without anaemia. Anaemic patients tended to be older, with lower body mass index and worse kidney function. Patients with baseline anaemia tended to have higher GRACE risk scores and a larger size of the realised myocardial infarction as judged by maximal reached troponin I. There was no significant difference in interventional treatment in both groups. Median hospital stay was significantly longer in anaemic patients and was marked by more complications. Despite a lack of increase in in-hospital bleeding and no difference in treatment with oral antiaggregants, patients with anaemia received haemotransfusion treatment more often. Mortality rate was higher in anaemic patients both during the index hospitalization and during the follow up. **Conclusion:** Anaemia at admission is associated with an increased risk of both in-hospital cardiovascular complications and after dehospitalisation all-cause mortality in patients with NSTEMI and should be considered as an additional risk factor in the global risk assessment of patients.
- Key words:** acute coronary syndrome, non-ST-elevation myocardial infarction, anemia on admission, prognostic risk factors, risk assessment
- Address for correspondence:** Iskra Bayraktarova, MD, Noninvasive Cardiology Department, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa St., BG – 1309 Sofia, e-mail: i.bayraktarova@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

До една четвърт от пациентите, постъпили с данни за остър миокарден инфаркт, имат придружаваща анемия [1-6]. Множество публикации демонстрират, че при тази пациентска популация анемията е свързана с повишен риск от ранна и късна смъртност [1, 2, 5, 7-13]. От една страна, съвременната терапия при пациентите с остър коронарен синдром е до голяма степен уточнена [14] и включва рутинното приложение на интервенционална терапия и различни антиагрегантни схеми според пациентския рисков профил. От друга, в съществена част от проучванията, на които стъпват подобни препоръки, не са включвани пациенти с известна анемия. Тези пациенти имат повишен риск от кървене и често се докладва индивидуална клинична преценка на приложението на доказани антитромботични терапии както по време на първичния болничен престой, така и след дехоспитализацията, въпреки доказаната полза на тези терапии при пациенти без анемия [15-18]. Има и редица студии, които установяват, че приложението на доказани медикаментозни терапии при пациенти с анемия е съществено по-рядко [1, 18, 19]. Честотата на провеждане на коронарни интервенции при пациенти с анемия също е докладвана като по-ниска. Решението за приложение на доказани терапевтични интервенции, които обаче повишават риска от кървене, при изходно анемични пациенти е трудно – защото увеличената честота на перипроцедурно кървене е нежелана, а добре корелира с анемията [1, 2, 20]. Въпросът допълнително се усложнява и от факта, че чисто патофизиологично наличната анемия увеличава тежестта на исхемията при равни други условия, поради намаления кислороден транспорт [6, 21, 22]. Голяма част от описваните наблюдения са при пациенти с остър коронарен синдром със ST-елевация (STEMI) и то в относително стари проучвания. Макар да има тенденция за обединение на острите коронарни синдром в спектър на едно общо състояние, а не като отделни заболявания, безспорен е фактът, че има по-малко данни за пациенти с миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI).

Целта на настоящата работа е да проследи ефекта на изходно налична анемия върху прогнозата в съвременна лекувана българска популация пациенти с NSTEMI.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Събрахме ретроспективна информация за болничния престой на последователни пациенти хоспитализирани в Клиниката по кардиология на Национална кардиологична болница в периода 2013-2015г с финална диагноза остър коронарен синдром без

INTRODUCTION

Up to a quarter of the patients presenting with acute myocardial infarction are found to have concomitant anaemia [1-6]. A number of publications demonstrate that in the described patient population, the presence of anaemia corresponds with increased risk of early and delayed mortality [1, 2, 5, 7-13]. On the one hand, the current therapeutic guidelines for myocardial infarction are quite clear [14] and include routine interventional revascularisation and routine antiaggregant regimen application tailored to the patient profile. On the other hand, a significant portion of the trials the guidelines are based on, have excluded patients with known anaemia. These patients have an increased bleeding risk and are often subject of individual clinical decision whether to apply proven antiaggregant regimens both during the initial hospitalisation and afterwards, despite the known benefits of that therapy in non-anaemic patients [15-18]. A number of studies show that application of proven therapeutic regimens is significantly lower in patients with anaemia [1, 18, 19]. The frequency of interventional treatment offered to anaemic patients is also lower. The decision to apply proven therapeutic interventions, which however inevitably increase bleeding risk, is difficult in anaemic patients – because the increase of periprocedural bleeding is undesirable and correlates well with baseline anaemia [1, 2, 20]. The matter is further complicated by the fact that from a pathophysiological perspective, baseline anaemia leads to an increased ischaemic burden in equal other circumstances due to decreased oxygen transport capabilities [6, 21, 22]. A large portion of the discussed observations are described in patient populations with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and in relatively dated trials. Despite the current tendencies to view acute coronary syndromes as a spectrum of disease and not distinctly separate entities, it is undisputable that less is known about the specific effects of anaemia in patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI).

The purpose of this report is the elucidate the effects of baseline anemia on the short- and long-term prognosis of modern Bulgarian NSTEMI population.

MATERIALS AND METHODS

We collected retrospective data about the hospital stay of consecutive patients hospitalised in the Cardiology Clinic of National Heart Hospital from 2013 to 2015 with a final diagnosis of NSTEMI. The key inclusion criterion was based on the definitions

СТ-елевация. За основен включващ критерий използвахме Четвъртата дефиниция на миокарден инфаркт [23]. С цел прецизиране на пациентската група включихме само пациенти с данни за положителен високочувствителен тропонин I. Изключихме от проследяването пациенти с данни за стрес-кардиомиопатия (синдром на tako-tsubo), както и пациенти с миокарден инфаркт, различен от тип I. За пациенти, които имаха няколко хоспитализации, в анализа се включи първата, а всички останали се отчетоха като събития при проследяването. Анализирахме демографски данни, анамнестични данни за минали и придружаващи заболявания и рискови фактори, лабораторни и инструментални данни при приемането, медикаментозна терапия по време на болничния престой, усложнения и проведено лечение, находка от инвазивното изследване и интервенционалното лечение, както и регистрираните крайни точки при проследяването. Разделихме пациентите в две групи според наличието на анемичен синдром, дефиниран като хемоглобин при приемането по-нисък от 120 g/l за жени и по-нисък от 130 g/l за мъже. Проследихме проспективно пациентите след дехоспитализацията им средно 1109 (4-1889) дни за предварително дефинирани големи крайни точки – смърт по всякаква причина, нов инфаркт, нова инвазивна оценка и нова реваскуларизация, нов исхемичен мозъчен инсулт и време до тях в дни. Проследяването е проведено чрез контакт с пациентите или техни близки и на базата на наличната медицинска документация.

Данните са анализирани с помощта на статистик и на софтуер SPSS версия 22 за Windows. Резултатите са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение за количествените променливи и като абсолютен брой и относителен дял за категориите променливи. Изводите са направени при двустранна критична област. За статистически значими се приемат стойности на $p < 0,05$, т.е. допустимото ниво на грешка от I род е 5%.

За оценка на формата на разпределението са ползвани методите на Колмогоров–Смирнов и Шапиро–Уилк. За сравняване на средни величини са използвани t-критерий и тест на Уилкоксън, ANOVA анализ в зависимост от формата на разпределението. Връзката между отделните показатели е оценена с тестовете на Фишър и Ман–Уитни. Анализ на преживяемостта е направен чрез метода на Каплан–Майер, като отделните групи са сравнявани с Мантел–Кокс тест. При определяне на прогностични белези за по-добра преживяемост е използвана регресия на Кокс.

РЕЗУЛТАТИ

В рамките на зададения времеви период се установиха 138 пациенти с NSTEMI. Средната въз-

used in the Furth universal definition of myocardial infarction [23]. To completely clarify the patient selection, we included only patients positive for significant increase in high-sensitive troponin I. We excluded patients with stress cardiomyopathy (tako-tsubo syndrome), as well as patients with a myocardial infarction other than type I. In patients with several acute coronary syndrome hospitalizations in the prespecified time period, we included only the first, and all subsequent were recorded as events in the follow-up period. We analysed the demographic data, the known concomitant and past disease and risk factors, the laboratory and clinical data on admission, the medical treatments applied during the index hospital stay, as well as any complications, the findings of the selective coronary angiogram and the details of the interventional treatment, and also the major adverse cardiac events during and after the hospital stay. We divided patients in two patient groups according to the presence of anaemic syndrome, defined as blood haemoglobin at admission lower than 120 g/L for females and lower than 130 g/L for males. We followed all patients prospectively for a median of 1109 (4-1889) days for a number of pre-defined cardiac events – all cause death, new acute coronary syndrome, new invasive study and new revascularisation, new ischaemic stroke, and time to any event in days. Follow-up data collection was conducted via patient or caregiver contact and based on available medical documentation.

The collected data was analysed with the support of a medical statistician and software SPSS version 22 for Windows. Results are presented as a median value \pm standard deviation for the quantitative variables and as an absolute count and relative portion for the qualitative variables. The conclusions are drawn in a two-sided critical appraisal. P values below 0.05 are accepted as statistically significant, or the level of mistake of the first order is below 5%. To evaluate the shape of the distribution we used the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk methods. To compare means we used the T-test and the Wilcoxon test, as well as the ANOVA analysis, depending on the shape of the distribution. To analyse the interdependence, we used the Fisher and Mann-Whitney tests. Survival analysis was done using the Kaplan-Meier curves, and the separate groups are compared using the Mantel-Cox test. Prognostic significance was evaluated using the Cox regression.

RESULTS

During the selected timeframe there were 138 unique patients with a NSTEMI hospitalisation. Median

раст на пациентската популация е $64,5 \pm 10,2$ години, 26,1% са жени (36 пациенти). Анемия се установи при 40 пациенти (29,0%) – 28,4% от мъжете и 30,6% от жените. Няма значима разлика в честота на основните рискови фактори и придружаващите заболявания в двете групи (табл. 1).

Анемичните пациенти са по-възрастни (средна възраст $71,4 \pm 10,9$ срещу $67,4 \pm 9,8$ години, $p < 0,05$) и с напредване на възрастта делът на пациентите с анемия се увеличава. В групата под 65 години с анемия са 14 пациенти (24,6%), в групата 65-85 години с анемия са 22 пациенти (29,3%), а над 85 години с анемия са 4 от 6, или 66,6% от пациентите ($p = 0,03$).

Пациентите с анемия имат по-ниско тегло спрямо ръста и по-лоша изходна бъбречна функция. Изходната анемия е свързана с по-високи стойности на рисковия сбор GRACE и по-голям предполагаем размер на реализирания инфаркт, оценен чрез достигнат максимален високочувствителен тропонин I въпреки сходните изходни стойности (табл. 2).

Няма разлика в прилагането на интервенционно лечение при пациенти със и без анемия в острия момент, но има съществена разлика в интервенционния подход, както и в типа предпочетена пълна планова реваскуларизация (табл. 3, фиг. 1).

Болничният престой е значително по-дълъг в групата с анемия (7,5 срещу 5 дни, $p = 0,001$) и е свързан с повече усложнения – прояви на СН при престоя (52,5% срещу 29,6%, $p = 0,018$) въпреки сходната левокамерна систолна функция в двете групи, ритъмни нарушения (35,0% срещу 12,2%, $p = 0,003$) и необходимост от провеждане на хемодиализа (10,0% сре-

patient age was 64.5 ± 10.2 years, and 26.1% of the patients were female – 36 patients. Anaemia was found in 40 patients (29.0%) – 28.4% of males and 30.6% of females. There were no significant differences in the frequency of the main risk factors and concomitant disease between the groups (Table 1).

Anaemic patients were older (median age 71.4 ± 10.9 versus 67.4 ± 9.8 years, $p < 0.05$), and with age advancement the portion of anaemic patients increased. In the below 65 group 14 patients (24.6%) had anaemia, compared to 22 patients (29.3%) in the 65 to 85 group and to 4 out of 6 patients in the above 85 group (66.6%), $p = 0.03$.

Patients with anaemia had lower body weight for height and worse baseline kidney function. Baseline anaemia correlated with higher GRACE score for all categories and larger myocardial infarction size as defined by maximal troponin I levels, despite the comparable baseline troponins (Table 2).

There is no difference in interventional treatment application in patients with and without anaemia in the acute period, however there is difference in the type of interventional strategy chosen, and in the preferred type of long-term revascularisation strategy chosen (Table 3, Figure 1).

Hospital stay was significantly longer in anaemic patients (7.5 versus 5 days, $p = 0.001$) and was marked by more complications – clinical signs of heart failure during the stay (52.5 vs. 29.6%, $p = 0.018$) despite similar values of left ventricle ejection fraction in both groups; new rhythm disturbances (35.0 vs. 12.2%, $p = 0.003$) and need for haemodialysis (10.0% vs. 1.0%, $p = 0.028$),

Таблица 1. Изходен рисков профил на пациентите // Table 1. Baseline patient risk profile

Показатели // Indicators		Анемия, брой (%) Anaemia, number (%)	Нормален Hb, брой (%) Normal Hb, number (%)	p
АХ	AH	38 (95,0%)	86 (87,8%)	0,201
ЗД	DM type II	17 (42,5%)	35 (35,7%)	0,455
ИБС	CAD	23 (57,5%)	57 (58,2%)	0,943
ПАБ	PAD	7 (17,5%)	7 (7,1%)	0,068
МСБ	IBD	9 (22,5%)	10 (10,2%)	0,057
Известно ПМ	Known AF	7 (17,5%)	15 (15,3%)	0,749
ПМ в настоящия престой	AF in current stay	11 (27,5%)	21 (21,4%)	0,443
Тютюнопушене не настоящ бивш	Tobacco use never	29 (72,5%)	68 (69,4%)	0,930
	current	6 (15,0%)	17 (17,3%)	
	past	5 (12,5%)	13 (13,3%)	
Фамилна анамнеза	Family history	4 (10,0%)	11 (11,2%)	0,843
Известна дислипидемия	Known dyslipidaemia	28 (70,0%)	68 (69,4%)	0,943

Съкращения: АХ – артериална хипертония; ЗД – захарен диабет тип II; ИБК – исхемична болест на сърцето, определена като обективна известна такава; ПАБ – периферна артериална болест; МСБ – мозъчносъдова болест; ПМ – предсърдно мъждене // **Abbreviations:** AH – arterial hypertension; DM type II – diabetes mellitus type II; CAD – coronary artery disease, defined as known at the time of admission; PAD – peripheral artery disease; IBD – ischaemic brain disease; AF – atrial fibrillation

щу 1,0%, $p = 0,028$), без разлика в необходимостта от механична вентилация, лечението с IABP или регистрираните проводни нарушения. Няма разлика в честотата на вътреболничните хеморагични събития, но пациентите с изходна анемия значимо по-често са получили кръвопреливане (10,0% срещу 1,0%, $p = 0,026$). Няма разлика в проведената терапия с орални антиагреганти, нито в приложението на GPIIb/IIIa инхибитори или парентерални антикоагуланти (фиг. 2).

without noted differences in necessity for mechanical ventilation, intra-aortic balloon pump implantation or new conduction disturbances. There was no difference in the in-hospital haemorrhagic events, however patients with baseline anaemia receiver significantly more blood transfusions (10.0% vs. 1.0%, $p = 0.026$). There is no difference between groups in the applied antiaggregant oral therapy treatment or the application of GPIIb/IIIa inhibitors and parenteral anticoagulants (Figure 2).

Таблица 2. Метаболитен и рисков профил // Table 2. Metabolic and risk profile

		Анемия средно (обхват) Anaemia median (range)	Нормален Hb, средно (обхват)	P
ИТМ, kg/m ²	BMI, kg/m ²	25 (19,4-42,5)	29 (20,1-49,9)	< 0,001
Време от болката до болницата	Time symptoms to hospital	4 (1-240)	7,75 (1,5-264)	0,058
GRACE – вътреболнична смъртност	GRACE – in hospital mortality	164,5 (92-314)	141 (74-316)	< 0,001
GRACE – смъртност до 6 месец	GRACE – mortality to 6 months	136,5 (72-236)	115 (65-240)	< 0,001
GRACE – вътреболнична смърт или МИ	GRACE – in hospital mortality or MI	221,5(115-461)	193 (83-461)	< 0,001
GRACE – смърт или МИ до 6 месец	GRACE – mortality or MI to 6 months	190,5 (94-324)	161 (77-351)	< 0,001
Последна ФИ	Last known LVEF	45,5 (18-68)	51 (20-70)	0,076
Тропонин I при приемането	Troponin I at admission	0,22(0,01-13,63)	0,2(0,01-48,77)	0,791
Максимален тропонин I	Maximum troponin I	3,965 (0,1-93)	1,12 (0,1-102)	0,007
Левкоцити при приемането	Leucocytes at admission	9,11 (1,6-25,1)	8,9 (3,7-19,3)	0,759
Кръвна захар при приемането	Blood glucose at admission	7,75 (4,8-26,4)	6,7 (4-22,8)	0,120
Общ холестерол	Total cholesterol	4,2 (1,54-7,79)	5,12 (2,3-12,1)	0,009
HDL-C	HDL-C	0,92 (0,41-1,87)	1,11(,52-1,94)	0,079
LDL-C	LDL-C	2,745 (0,54-5,09)	3,34 (1-7,63)	0,104
Триглицериди	Triglycerides	1,4 (0,5-15,3)	1,7 (,48-14,65)	0,085
CRP	CRP	22,8 (0,1-155)	2,9 (0,1-254)	0,004
Креатинин	Creatinine	130 (55-797)	93 (53-204)	< 0,001
eGFR	eGFR	48,25 (6-158)	69,3 (22-146)	< 0,001

ИТМ – индекс на телесната маса // BMI – body mass index

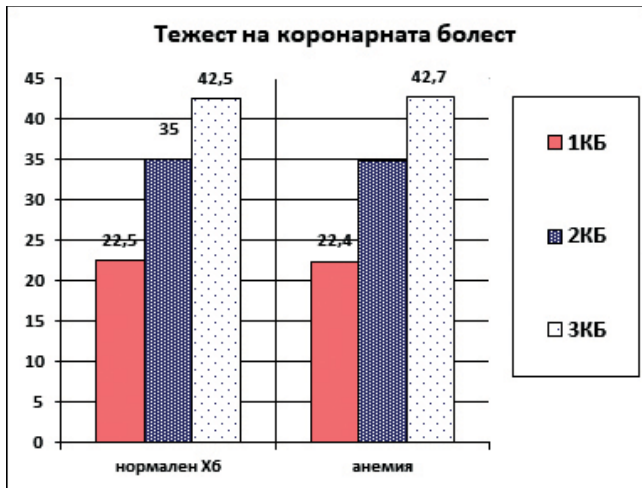
Таблица 3. Ангиографски характеристики и реваскуларизационна стратегия

Table 3. Angiographic characteristics and revascularisation strategy

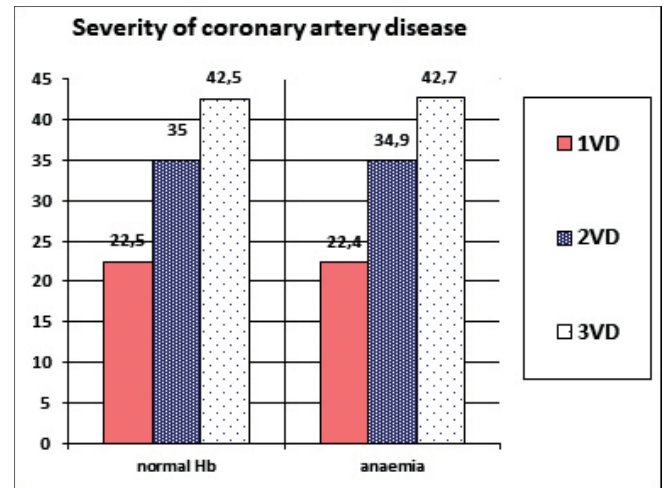
		Анемия, брой (%) Anaemia, number (%)	Нормален Hb, брой (%) Normal Hb, number (%)	P
СКАГ в острия момент	SCAG on admission	40 (100,0%)	97 (99,0%)	0,999
Стволова стеноза	Left main trunk disease	14 (35%)	13 (13,3%)	0,03
СТО	CTO	18 (45%)	35 (36,1%)	0,33
Коронарна болест	Coronary vessel disease			
1 КБ	1VD	9 (22,5%)	22 (22,4%)	0,99
2 КБ	2VD	14 (35%)	34 (34,7%)	
3 КБ	3VD	17 (42,5%)	42 (42,9%)	
Интервенционална реваскуларизация	Interventional approach			
BMS	BMS	8 (34,8%)	37 (52,9%)	0,038
DES	DES	7 (30,4%)	26 (37,1%)	
PTCA	PTCA	8 (34,8%)	7 (10%)	
Постигната пълна поетапна реваскуларизация	Complete staged revascularisation accomplished	19 (47,5%)	49 (50%)	0,469
Окончателна реваскуларизация	Type of complete revascularisation			
PCI	PCI	27 (67,5%)	84 (85,7%)	0,019
CABG	CABG	13 (32,5%)	14 (14,3%)	

СТО – хронична оклузия; BMS – метален стент, DES – медикамент излъчващ стент; PTCA – балонна ангиопластика; PCI – планова пълна интервенционална реваскуларизация след острия момент; CABG – планова пълна оперативна реваскуларизация след острия момент. Бележка: описаната 1-, 2-, 3-клонова коронарна болест не включва приравнена стволова стеноза

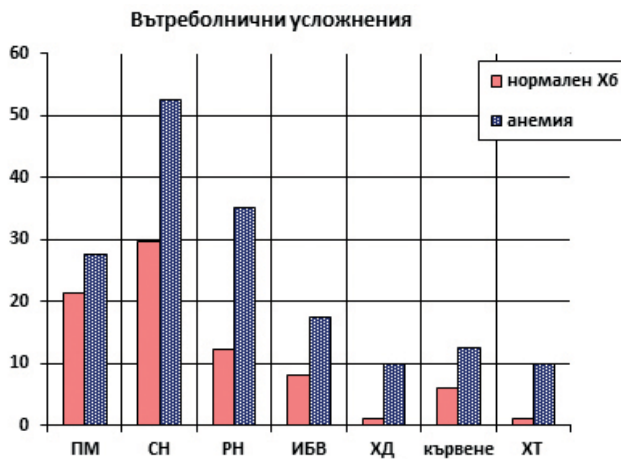
SCAG – selective coronary angiography; CTO – chronic total occlusion; BMS – bare metal stent, DES – drug-eluting stent; PTCA – balloon angioplasty only; PCI – staged complete interventional revascularisation after the index admission; CABG – planned operative complete revascularisation after the index admission. Note: Described vessel disease does not include left main trunk disease



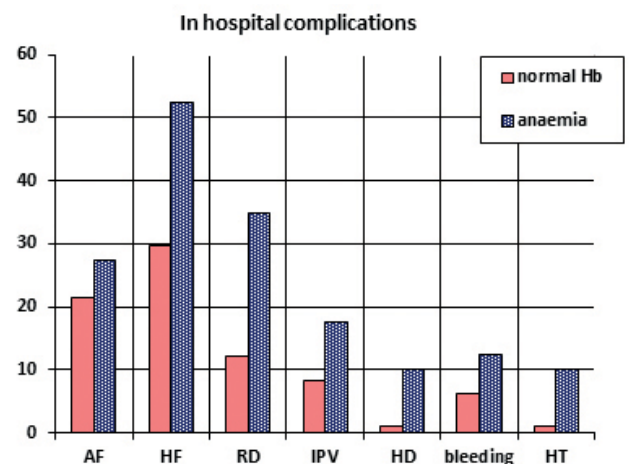
Фиг. 1. Тежест на коронарната болест в проценти от съответните подгрупи. 1 KB – едноклонова коронарна болест; 2 KB – двуклонова коронарна болест; 3 KB – триклонова коронарна болест. $p = 0,99$. Бележка: описаната коронарна болест не включва приравнена стволова стеноза!



Фиг. 1. Severity of coronary disease in the subgroups. 1.VD – single vessel disease; 2.VD – double vessel disease; 3.VD – triple vessel disease. $p = 0,99$. Note – described vessel disease does not include left main trunk disease



Фиг. 2. Усложнения според наличието на анемия при приемането. ПМ – предсърдно мъждене, $p = 0,44$; СН – сърдечна недостатъчност, $p = 0,018$; РН – ритъмни нарушения, $p = 0,003$; ИБВ – механична вентилация, $p = 0,134$; ХД – хемодиализа, $p = 0,025$; кървене, $p = 0,3$; ХТ – хемотрансфузия, $p = 0,026$



Фиг. 2. In hospital complications according the baseline anaemia. AF – atrial fibrillation, $p = 0,44$; HF – heart failure, $p = 0,018$; RD – rhythm disturbances, $p = 0,003$; IPV – invasive pulmonary ventilation, $p = 0,134$; HD – haemodialysis, $p = 0,025$; bleeding, $p = 0,3$; HT – haemotransfusion, $p = 0,026$.

В края на болничния престой пациентите с анемия значимо по-рядко са планирани за пълна поетапна интервенционална реваascularизация (7,5% срещу 23,5%, $p = 0,022$), а към третия месец от проследяването макар честотите на пълно реваascularизираните пациенти да са сходни в двете групи (47,5% в групата с анемия срещу 50% в групата с нормален Хб, $p = 0,469$), пациентите с анемия съществено по-често са получили оперативна реваascularизация (32,5% срещу 14,3%, $p = 0,015$).

Вътреболничната смъртност за цялата проследена популация пациенти с NSTEMI е 9,4%. При

At the end of the index hospital stay patients with anaemia were significantly less often referred for complete staged interventional revascularisation (7.5% vs. 23.5%, $p = 0.022$). By three months post-dehospitalisation despite comparable frequencies of accomplished complete revascularisation (47.5% in the anaemic group vs. 50% in the normal Hb group, $p = 0.469$), patients with anaemia had significantly more often received operative revascularisation to accomplish that (32.5% vs 14.3%, $p = 0.015$).

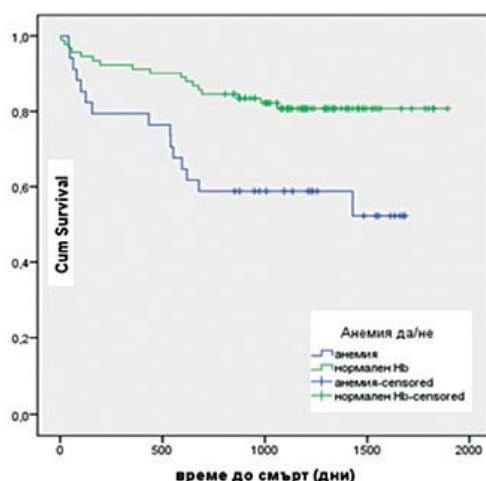
In-hospital death for the entire population was 9.4%. In subgroup analysis in-hospital death was

анализ в подгрупите пациенти се установява вътреболнична смъртност от съответно 15% в групата с анемия (6 пациенти) и 7,1% от групата без анемия (7 пациенти), което представлява съществена разлика, $p = 0,007$. Статистическа разлика има и в установената смъртност в периода на проследяване, когато са починали още 15 пациенти с анемия (37,5%) и 17 пациенти без (17,3%), $p = 0,002$. В края на проследяването живи са едва 47,5% от пациентите с анемия (19 пациенти), срещу 75,5% (74 пациенти) от тези без, $p = 0,006$.

При дългосрочно проследяване от средно 1109 (4-1889) дни след дехоспитализацията, няма разлики в честотите и времето до проследените исхемични събития общо – $p = 0,122$, и по отделно за нова СКАГ ($p = 0,524$), нова реваскуларизация ($p = 0,510$) и нов ИМИ ($p = 0,434$). Честотата на нов ОКС е гранично значима, $p = 0,060$, за разлика от регистрираната смърт по всякаква причина, която е съществено по-честа в групата с анемия, $p = 0,03$ (табл. 4).

15% in the anaemia group (6 patients) and 7.1% in the normal Hb group (7 patients), which was highly statistically significant, $p = 0.007$. There is a statistical difference in the mortality during the follow up period as well, with 15 more patients with anaemia dying (37.5%) vs 17 patients without (17.3%), $p = 0.002$. At the end of the follow up only 47.5% of patients with anaemia survived (19 patients) vs 75.5% of patients with normal baseline haemoglobin (74 patients), $p = 0.006$.

During a median follow up of 1109 (4-1889) days after dehospitalisation, there was no significant difference in the event-rate and time to followed up ischaemic events as a whole – $p = 0.122$, and separately for new angiography, ($p = 0.524$), new revascularisation ($p = 0.510$) and new ischaemic stroke ($p = 0.434$). New acute coronary syndrome (ACS) tended to happen more frequently in anaemic patients, $p = 0.060$, while all cause death was significantly more frequent in the anaemic group, $p = 0.03$ (Table 4).



Средна преживяемост (в дни) // Estimated mean survival in days				
	Средноа // Меана			
	Изчисл. ср. прежив. // Estimate	Std. error	95% Confidence Interval	
			Lower bound	Upper bound
Анемия // Anaemia	1108,739	116,566	880,269	1337,208
Нормален Hb // Normal Hb	1616,500	61,976	1495,027	1737,973
Общо // Overall	1502,785	60,744	1383,727	1621,843

^aEstimation is limited to the largest survival time if it is censored

	Анемия // Anaemia	Нормален Hb // Normal Hb	p
Починал при проследяването // Total mortality	21 (52,5%)	24 (25,5%)	0,006
Вътреболнична смърт // In hospital death	6 (15,0%)	7 (7,1%)	0,007
Смърт след изписването // Death during follow up	15 (37,5%)	17 (17,3%)	0,002

Фиг. 3. Отдалечена преживяемост при пациенти с изходна анемия при NSTEMI: Анемията е предиктор за влошена преживяемост според Каплан-Майеровите криви ($p < 0,01$), независимо от описаните сходни терапевтични стратегии

Fig. 3. Long-term survival in NSTEMI patients according to baseline anaemia: Anaemia is a significant predictor of worse prognosis according to the Kaplan-Meier curves ($p < 0.01$), regardless of the similar acute treatment strategies

Таблица 4. Регистрирани отдалечени крайни точки според наличието на анемия
Table 4. Hazard ratio of events during follow up, anaemic patients compared to normal Hb group

		Анемия // Anaemia
Общо събития	Total events	HR 1,526 (CI95% 0,889-2,619)
Нов МИ	New ACS	HR 2,275 (CI95% 0,942-5,494)
Нова СКАГ	New coronary angiography	HR 1,302 (CI95% 0,576-2,939)
Нова реваскуларизация	New revascularisation	HR 1,343 (CI95% 0,557-3,239)
Нов ИМИ	New stroke	HR 1,946 (CI95% 0,356-10,627)
Смърт	All cause death	HR 2,781 (CI95% 1,386-5,581)

Установената съществена разлика в общата смъртност според наличието на анемия се запазва след стратификация според степента на постигната реваскуларизация (пълна срещу непълна, съответно $p = 0,05$ и $p = 0,03$), наличие на известна предшестваща ИБС (съответно $p = 0,036$ и $p = 0,027$) и по възрастови групи – съответно под 65 години ($p < 0,0001$), между 65 и 85 години ($p = 0,008$) и над 85 години ($p = 0,05$). Преживяемостта при пациентите с анемия остава съществено намалена и след корекция за други основни придружаващи заболявания. След корекция спрямо стойностите на гломерулната филтрация обаче се наблюдава интересен феномен – в групата пациенти с гломерулна филтрация под $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ пациентите без анемия са с по-лоша отдалечена прогноза. В групата с филтрация между $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ и $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ анемията няма статистически значим ефект върху преживяемостта, а в групата с филтрация над $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, анемията е статистически значим фактор за влошена преживяемост. Вероятно може да се търси корелация между давността на хроничното бъбречно заболяване, наличната анемия и комплексното им влияние върху прогнозата. Също така етиологията на анемията без съмнение влияе на прогнозата.

ОБСЪЖДАНЕ

Анемията е добре описан рисков фактор при пациентите с ОКС. Още през 2001 г. Wu и съавт. [6] описват, че наличието на анемия влошава болничната и извънболничната прогноза на пациентите с ОКС, като предполагат, че не само анемичният синдром сам по себе си, с придружаващата го влошена кислородна доставка до тъканите и миокарда в частност, е отговорен за влошената прогноза, а и по-високата честота на придружаващи заболявания в тази пациентска популация. В проучването ACUITY Kunadian и съавт. [24] потвърждават тази находка в голяма популация пациенти с ОКС, като установяват, че повторните исхемични събития в края на първата година корелират с анемичния статус при приемането, а влиянието на анемията вър-

The established significant difference in overall mortality according to the presence of anaemia was maintained after stratification according to the degree of revascularization achieved (complete vs. incomplete, $p = 0.05$ and $p = 0.03$, respectively), presence of known prior CAD (respectively $p = 0.036$ and $p = 0.027$) and by age groups respectively – under 65 years ($p < 0.0001$), between 65 and 85 years ($p = 0.008$) and over 85 years ($p = 0.05$). The significantly higher mortality in anaemic patients remained even after adjustment for other major comorbidities. However, after adjustment for estimated glomerular filtration values, an interesting phenomenon was observed – in the group of patients with glomerular filtration below $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, patients without anaemia had a worse long-term prognosis. In the group with filtration between $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ and $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, anaemia had no statistically significant effect on survival, and in the group with filtration above $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, anaemia was a statistically significant factor for worse survival. A correlation can probably be sought between the duration of the chronic kidney disease, the etiology of the present anemia and their complex influence on the prognosis.

DISCUSSION

Anaemia is a well-established risk factor in patients with ACS. Back in 2001, Wu et al. [6] described that the presence of anemia worsens the in-hospital and out-of-hospital prognosis of patients with ACS, suggesting that not only the anaemic syndrome itself, with its accompanying impaired oxygen supply to tissues and the myocardium in particular, is responsible for the worsened prognosis, but also the higher incidence of comorbidities in this patient population. In the ACUITY study, Kunadian et al. [24] confirmed this finding in a large population of ACS patients, finding that recurrent ischaemic events at the end of the first year correlated with anaemic status on admission, and the effect of anaemia on overall mortality was even more significant. Moreover,

ху общата смъртност е още по-значимо. Нещо повече, авторите потвърждават този негативен ефект на анемията върху прогнозата независимо от предприетия терапевтичен подход спрямо ОКС. Голям метаанализ на Lawler и съавт. [25], който включва 27 висококачествени проучвания с 244 133 пациенти, от които 19,1% с анемия, описва значимо повече рискови фактори сред пациентите с анемия – по-напреднала възраст, по-голяма честота на захарен диабет, на известно атеросклеротично заболяване или преживян епизод на голямо кървене. Подобни данни са докладвани и за други, включително български пациентски серии [26, 27, 28].

Анемията е свързана със значимо повече придружаващи заболявания в нашата пациентска популация, с по-напреднала възраст и цялостно по-тежко протичане на болничния престой, с реализиране на по-голям инфаркт според максималната стойност на високочувствителния тропонин I. Въпреки липсата на съществени разлики в терапевтичния подход в острия момент при пациентите със и без анемия, анемичният синдром при приемането е практически еквивалентен на допълнително придружаващо заболяване. С оглед на комплексния му характер е трудно да се диференцират всички подлежащи патофизиологични механизми, а и при редица пациенти те не подлежат на реална клинична корекция [24]. С оглед на по-възрастната и високорискова пациентска популация, каквато е българската, вероятно значението на анемията при нашите пациенти е още по-голямо и следва да се отчита, независимо от липсата на този показател в рутинните скали за риск от исхемични събития и смърт. Внимателната преценка на интервенционалния подход в острия момент, заедно с прецизен подбор на комплексна реваскуларизационна стратегия и отдалечена терапевтична схема вероятно биха имали оптимален резултат в тази пациентска популация [29, 30].

Като недостатъци на проучването може да се посочи липсата на допълнителни лабораторни изследвания, които биха дали възможност за прецизиране на генезата на анемичния синдром. Липсата дори на елементарни рутинни диагностични тестове като желязо, желязосвързващ капацитет и феритин при пациенти с анемия и ОКС не позволява допълнителни анализи за ефекта върху прогнозата на типа анемия и нейната евентуална давност [22]. Трябва да се има предвид, че анемичният синдром е спектър от състояния – освен желязодефицитните анемии, още дефицитите на витамин B12, на фолиева киселина, а също така автоимунните и вродените анемии, анемиите при онкологични и онкохематологични заболявания, анемиите с многофакторен произход. Точната класификация на анемията на всеки пациент е важна стъпка към лечението и

the authors confirmed the negative effect of anaemia on prognosis regardless of the therapeutic approach taken to ACS. A large meta-analysis by Lawler et al. [25], which included 27 high-quality studies with a total of 244,133 patients, 19.1% of which were anaemic, described significantly more risk factors among patients with anaemia – older age, greater incidence of diabetes mellitus, known atherosclerotic disease or history of a major bleeding episode. Similar data have been reported for other series, including in Bulgarian patient populations [26, 27, 28].

Anaemia was associated with significantly more comorbidities in our patient population, with older age and an overall more complicated hospital stay, with a larger infarction according to the maximum value of high-sensitivity troponin I. Despite the lack of significant differences in the therapeutic approach at the acute moment in patients with and without anaemia, the anaemic syndrome at admission is practically equivalent to an additional comorbidity. In view of its complex nature, it is difficult to differentiate all the underlying pathophysiological mechanisms, and in a number of patients they are not subject to real clinical correction [24]. In view of the older and high-risk patient population that is the Bulgarian one, the importance of anaemia in our patients is probably even greater and should be taken into account, regardless of the absence of this indicator in routine risk scores for ischaemic events and death. Careful consideration of the interventional approach in the acute setting, together with precise selection of a complex revascularisation strategy and long-term therapeutic regimen would likely better the outcome in this patient population [29, 30].

The lack of additional laboratory tests which would provide an opportunity to specify the etiology of the anaemic syndrome can be pointed out as one of shortcomings of our study. The lack of even the most routine diagnostic tests such as serum iron and iron-binding capacity, as well as ferritin, in patients with anaemia and ACS does not allow further analysis of the effect of the type of anaemia and its possible duration on prognosis [22]. It must be expressly stated that of course, anaemia is a spectrum of conditions – in addition the iron-deficient anaemias, there is also vitamin B12 deficiencies, folic acid deficiencies, and also autoimmune and congenital anaemic syndromes, oncologic and oncohaematologic anaemias, and multifactorial anaemic syndromes.

прецизиране на прогностичното значение. Представената пациентска популация не дава възможност за прецизиране на връзката между конкретен тип анемия и прогнозата на пациента, което е обсъждано и в редица международни серии [31]. Важно от клинична гледна точка е пациентите да получат адекватна терапия на острия коронарен синдром по време на хоспитализацията, но също така да бъдат насочени за уточняване и лечение на анемичния синдром при тесен специалист, което вероятно би имало благоприятен ефект върху общата прогноза.

Не могат да се избегнат недостатъците, присъщи на ретроспективните проучвания, и фактът, че представените данни са от единичен клиничен център.

Получените резултати обаче повдигат въпроси относно приложимостта в реалната практика на данни, валидирани в пациентски популации с различна и неактуална водеща терапевтична стратегия, и необходимостта от широкомащабни разработки с цел преоценка на факторите на близката и отдалечената прогноза в достатъчно голяма съвременна група пациенти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличието на анемия при приемането е свързано с увеличен риск от вътреболнични усложнения и смърт по време на първичния престой при пациенти с NSTEMI. След дехоспитализацията, анемията при приемането е свързана с допълнително влошаване на отдалечената преживяемост при пациентите с NSTEMI, които изходно са с влошена преживяемост спрямо тези със STEMI. Изложените данни следва да мотивират особено активен фокус не само върху адекватната реваскуларизация на пациентите с ОКС, но най-вече върху необходимостта от комплексна терапия в острия момент, дългосрочен контрол на рисковите фактори и всеобхватна вторична профилактика за постигане на оптимални дългосрочни резултати при пациентите.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография // References

1. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (Cadillac) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):547-553.
2. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005;111(16):2042-2049.
3. Willis P, Voeltz MD. Anemia, hemorrhage, and transfusion in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and stegment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104(5): 34C-38C.

The current paper does not allow for detailed analysis of the correlation between type of anaemia and patient prognosis, which has been discussed at length in previous publications as well [31]. It is clinically important however that patients receive adequate treatment of their acute coronary syndrome during the index stay, and also that they are referred to a specialist for diagnostic work-up and treatment of the anaemia, which would probably positively influence the prognosis.

Also, the shortcomings inherent in retrospective studies and the fact that the data presented is from a single clinical centre cannot be avoided.

However, the obtained results raise questions about the applicability in real current practice of data validated in patient populations with a different and outdated leading therapeutic strategy, and the need for large-scale studies in order to re-evaluate the factors of short- and long-term prognosis in a sufficiently large modern group of patients.

CONCLUSION

The presence of anaemia on admission is associated with an increased risk of in-hospital complications and death during the index hospital stay in patients with NSTEMI. After discharge, anaemia on admission was associated with further worsening of long-term survival in patients with NSTEMI, who per se have worse survival at baseline compared to those with STEMI. The presented data should motivate a particularly active focus not only on the adequate revascularisation in patients with ACS, but most importantly, on the necessity of complex therapy in the acute setting, long-term control of risk factors and comprehensive secondary prevention in order to achieve optimal long-term results in patients.

No conflict of interest was declared

4. Garfinkle M, Lawler PR, Filion KB, et al. Red blood cell transfusion and mortality among patients hospitalized for acute coronary syndromes: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2013;164(2):151-157.

5. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, et al. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2013;165(2):143-53.e5.

6. Wu W-C, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345(17):1230-1236.

7. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, et al. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):541-546.

8. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):845-855.
9. Vaglio J, Safley DM, Rahman M, et al. Relation of anemia at discharge to survival after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(4): 496-499.
10. Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, et al. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010;105(5):611-618.
11. Younge JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, et al. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2012;109(4): 506-510.
12. Ennezat PV, Maréchaux S, Pinçon C, et al. Anaemia to predict outcome in patients with acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(6-7):357-365.
13. Maréchaux S, Barrailleur S, Pinçon C, et al. Prognostic value of hemoglobin decline over the GRACE score in patients hospitalized for an acute coronary syndrome. *Heart Vessel.* 2012;27(2):119-127.
14. ESC Scientific Document Group, 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*, 2021; 42(14):1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
15. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011;32:1854-1864.
16. Sudarsky D, Sudarsky M, Matezky S, et al. Impact of early invasive approach on outcomes of patients with acute coronary syndrome and baseline anemia: analysis from the ACSIS registry. *J Interv Cardiol.* 2015;28(4):315-325.
17. Turner SJKT, Gandhi SK, Sane DC. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008;155(5):806-816.
18. Wang TY, Xiao L, Alexander KP, et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation.* 2008;118(21):2139-2145.
19. Huynh R, Hyun K, D'Souza M, et al. Outcomes of anemic patients presenting with acute coronary syndrome: An analysis of the Cooperative National Registry of Acute Coronary Care, Guideline Adherence and Clinical Events. *Clin Cardiol.* 2019 Jun 19;42(9):791-6. doi: 10.1002/clc.23219.
20. Tsujita K, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol.* 2010;105(10):1385-1394.
21. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, et al. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:109-118. doi: 10.2147/VHRM.S140951.
22. Silva C, Martins J, Campos I, et al. Prognostic impact of iron deficiency in acute coronary syndromes *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2021;40(8):525-536.
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*, 2019;40(3):237-269.
24. Kunadian V, Mehran R, Lincoff A et al, Effect of anemia on frequency of short- and long-term clinical events in acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol*, 2014;114(12):1823-1829 .
25. P. Lawler, K. Fillion, T. Dourian, et al. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 2013;165(2):143-153.e5 .
26. V. Grigorov, E. Trendafilova, A. Alexandrov et al. P247 Anemia on admission as a risk factor for complicated in-hospital course in patients with acute myocardial infarction with persistent ST elevation – a retrospective analysis of a single center. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care*, 2016;5(1_suppl):4-440.
27. B Balcer, I Dykun, S Hendricks, et al. Anemia increases long-term mortality in patients undergoing conventional coronary angiography – the ECAT registry, *Eur Heart J*, 2020;41(Supplement_2), <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1508>.
28. A. Ben Abdallah, Association between anemia and six-month mortality in patients with non ST elevation myocardial infarction, *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 2022;14(1):22.
29. Р. Илиев, Д. Трендафилова, Д. Кючуков, и съавт. Хибридната реваascularизация – метод на избор при високорискови пациенти *Bulg Thorac CardioVasc Surg.* 2011;3:41.
30. Kyuchukov D, Zheleva-Kyuchukova I, Nachev G. Antithrombotic regimens in patients after coronary artery bypass grafting and coronary endarterectomy. *Pharmacia.*2020;67:115-120. 10.3897/pharmacia.67.e52738.
31. Lorente V, Aboal J, Garcia C et al. Anemia in patients with high-risk acute coronary syndromes admitted to Intensive Cardiac Care Units. *J Geriatr Cardiol.* 2020 Jan;17(1):35-42.