

TEZĂ DE DOCTORAT

Particularități ale pacienților tineri cu sindrom coronarian acut

Doctorand: **Ovidiu-Ionuț Anchidin**
Conducător științific: **Prof. Dr. Dana Pop**

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
1. Generalități despre SCA	19
1.1. Definiție	19
1.2. Epidemiologie	19
1.3. Patogeneză	20
2. Factori de risc	23
2.1. Factori de risc pentru boala coronariană aterosclerotică	23
2.1.1. Dislipidemia	23
2.1.2. HTA	24
2.1.3. Fumatul	25
2.1.4. Diabetul zaharat	26
2.1.5. Obezitatea	26
2.1.6. Istoricul familial	27
2.1.7. Factori psihosociali	27
2.1.8. FR nemodificabili	28
2.2. Markerii inflamatori	28
2.3. Scoruri de risc	29
2.3.1. Scorul de risc Framingham	29
2.3.2. Diagramele SCORE	30
2.3.3. Alte scoruri de risc	30
3. Investigații	33
3.1. ECG în 12 derivații	33
3.2. Analize de laborator	34
3.3. Evaluare imagistică	35
3.3.1. Imagistica de repaus	35
3.3.2. Angiografia cardiacă computerizată (angio-CT)	36
3.3.3. Teste de stres	36
3.3.3.1. Testul de efort (TE) cuplat cu ECG	36
3.3.3.2. Ecografia de stres	37
3.3.3.3. Teste de stres cu radionuclizi (SPECT, PET)	37
3.3.3.4. RMN cardiac	37

4. Tratament	39
4.1. Tratamentul de revascularizare	39
4.1.1. STEMI	39
4.1.2. Tratamentul de revascularizare în SCA fără supradenivelare de segment ST	40
4.2. Tratamentul antitrombotic	42
4.2.1. Tratamentul antiagregant plachetar (AAP)	42
4.2.2. Tratamentul anticoagulant	44
4.3. Tratamentul anti-ischemic	45
4.4. Tratamentul hipolipemiant	45
4.5. Măsuri de prevenție secundară	46
5. Particularități ale pacienților tineri cu SCA	49
5.1. Cauze. Prevalență	49
5.2. Prezentare clinică și diagnostic	50
5.3. Tratament și prognostic	51
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru. Obiective	55
2. Metodologie generală	57
3. Studiu 1. Particularități clinice, paraclinice, angiografice, de tratament și evolutive ale pacienților tineri cu SCA	59
3.1. Introducere	59
3.2. Ipoteza de lucru. Obiective	59
3.3. Material și metodă	60
3.4. Rezultate	62
3.5. Discuții	71
3.6. Concluzii	75
4. Studiu 2. Prevalența și impactul fumatului asupra pacienților tineri cu SCA	77
4.1. Introducere	77
4.2. Ipoteza de lucru	78
4.3. Material și metodă	78
4.4. Rezultate	79
4.5. Discuții	84
4.6. Concluzii	86
5. Studiu 3. Particularitățile femeilor tinere cu SCA	89
5.1. Introducere	89
5.2. Ipoteza de lucru	89
5.3. Material și metodă	90
5.4. Rezultate	91
5.5. Discuții	98
5.6. Concluzii	101
6. Studiu 4. Analizarea eficienței aspirinei la pacienții cu SCA și factorii care o influențează	103
6.1. Introducere	103
6.2. Ipoteza de lucru. Obiective	105
6.3. Material și metodă	106
6.4. Rezultate	107
6.5. Discuții	117
6.6. Concluzii	121
7. Studiu 5. Testarea eficienței tratamentului cu antiagregante plachetare de tipul inhibitori P2Y12 și factorii care îl influențează	123
7.1. Introducere	123
7.2. Ipoteza de lucru	125
7.3. Material și metodă	125
7.4. Analiza statistică	126

7.5. Rezultate	127
7.6. Discuții	136
7.7. Concluzii	139
8. Concluzii generale	141
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	143
REFERINȚE	145

Cuvinte cheie: sindrom coronarian acut, pacienți tineri, Legea anti-fumat, rezistența la aspirină, reactivitate plachetară

INTRODUCERE

Sindromul coronarian acut (SCA) reprezintă cauza principală de morbiditate și mortalitate în întreaga lume și incidența sa va crește în continuare, în special în țările în curs de dezvoltare. Deși întreg spectrul de SCA este apanajul populației vârstnice, în ultimii ani s-a observat o creștere a incidenței acestora în rândul tinerilor. Aceasta datorită, în special, unui stil de viață nesănătos: fumat, obezitate, alimentație nepotrivită și sedentarism. Dintre factorii de risc (FR) raportați la tineri, cel mai important factor reversibil este fumatul. De aceea, politicile de prevenție primară cardio-vasculară trebuie în primul rând să se axeze pe eliminarea acestui flagel din rândul tinerilor și nu numai.

Tratamentul de primă intenție a pacienților cu SCA este cel de revascularizare percutană. De la acest moment unul din cele mai importante aspecte al tratamentului este cel anti-trombotic pentru evitarea trombozei intrastent, dar și a altor leziuni trombotice coronariene sau în alte teritorii vasculare. Tuturor pacienților li se va recomanda terapie duală antiagregantă plachetară (DAPT) pe o perioadă de 6-12 luni, în funcție de riscul individual hemoragic calculat și chiar mai mult la cei fără antecedente hemoragice.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Deși s-au făcut multe progrese în diagnosticul și tratamentul SCA, bolile cardiovasculare (BCV) sunt în continuare cauza principală de deces în toată lumea, aproape jumătate fiind cauzate de boala cardiacă ischemică (BCI) (3). BCI este plurifactorială, la apariția ei contribuind o serie de FR sau predispoziții genetice și comportamentale. Aceștia acționează de cele mai multe ori împreună la formarea plăcii aterosclerotice și pot fi contracarați de alți factori protectori. Registrul național american ce a înrolat mai mult de 500.000 de pacienți cu infarct miocardic acut (IMA) ca primă manifestare de BCV până în anul 2006, a arătat că 86% dintre aceștia prezentau cel puțin un FR dintre cei cinci majori identificați și acceptați până acum: HTA, fumatul, dislipidemia, DZ și istoricul familial de BCI (20). Alt FR important este adipozitatea, care crește riscul de BCV fie direct, prin diferite mecanisme sau indirect, prin favorizarea apariției altor FR majori deja precizați. FR au același rol detrimental indiferent de vârstă, gen sau regiune geografică, conform studiului INTERHEART (21). Prevalența exactă a FR este greu de precizat, dar aceasta s-a schimbat în ultimele decenii, obezitatea și consecutiv, DZ, înregistrând o creștere semnificativă. Pe de altă parte, a scăzut prevalența hipercolesterolemiei, HTA și a fumatului, consecința politicilor de profilaxie primară desfășurate (23). Efectele adverse ale fumatului asupra aparatului cardio-vascular sunt de mult dovedite, fiind în strânsă legătură cu durata expunerii și cu numărul de țigări consumate. Fumatul este cel mai frecvent FR la pacienții tineri coronarieni, iar efectele sale negative acționează împreună cu ceilalți FR menționați. Acesta este responsabil de 10% din decesele de cauză cardio-vasculară conform ultimelor date oferite de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) (36). Un studiu a raportat un procent de 92 % fumători în rândul tinerilor sub 40 ani cu IMA (37). Alt studiu a arătat faptul că tinerii fumători au un risc de a dezvolta IMA de până la 6 ori mai mare (38).

Deși SCA apare de cele mai multe ori la pacienții peste 40 ani, și cei tineri pot fi afectați. Sunt utilizate diferite limite de vârstă, de la 40 la 55 ani, acestea variind în funcție de gen. Deși este o situație mai rar întâlnită, ea prezintă o importanță deosebită, în special prin prisma efectelor asupra vieții active a tinerilor, a impactului psihic asupra lor, cât și a considerentelor financiare. Acești pacienți prezintă profil de risc diferit, tablou clinic de multe ori atipic și prognostic diferit (170).

IMA la tineri poate fi împărțit în 5 categorii: cel similar populației vârstnice, legat de existența FR tradiționali, cel apărut în contextul consumului de substanțe ilicite (cocaină, metamfetamine), cel cauzat de disecția coronariană spontană (DCS), de embolismul coronarian (EC) sau apărut în contextul miocarditei, cel datorat bolii ateromatoase, dar fără existența vreunei stenoze semnificative precum și cel datorat vasospasmului intens coronarian.

Prevalența IMA la tineri este greu de apreciat, acesta fiind de multe ori un proces silențios sau nedignosticat corect. Profilul clinic al cazurilor cu etiologie aterosclerotică sau de altă cauză este slab diferențiat. Aceasta, în special la pacienții cu MINOCA, deoarece diferențierea doar pe baza angiografiei, fără utilizarea imagisticii intracoronariene (IVUS, OCT) sau a altor markeri (inflamatori, de trombofilie) duce la identificarea suboptimală a altor mecanisme non-aterosclerotice (171). Majoritatea pacienților tineri se prezintă cu durere retrosternală tipică, datorată rupturii unei plăci aterosclerotice. Femeile descriu, mai frecvent și alte simptome asociate durerii, cum ar fi: disconfort abdominal, dureri cervicale, amețeli, lipsă de aer și palpitații. Astfel, ele solicită mai târziu asistență medicală (187). Anumite caracteristici diferențiază scenariul acestora de cei mai în vârstă. Cei tineri nu descriu la fel de frecvent un istoric de angină pectorală, debutul simptomelor fiind brusc sau în intervalul premergător de o săptămână (184). Managementul pacienților tineri cu SCA este similar celui recomandat de ghidurile în vigoare, vârsta în sine nefiind un criteriu de modificare a protocoalelor de practică medicală. Pacienții cu STEMI trebuie adresați imediat unui laborator de cateterism, unde coronarografia, urmată de implantarea de DES este practica standard. În situația în care pacientul nu poate ajunge în timp util la un centru specializat în PCI, terapia fibrinolitică trebuie administrată imediat (192). Pacienții tineri tolerează mai bine agenții fibrinolitici, cu mai puține reacții adverse hemoragice și cu o rată de reperfuzie, mai ridicată (193)

Medicamentele antiagregante plachetare (AAP) și cele anticoagulante sunt recomandate de primă intenție în managementul inițial al SCA, indiferent dacă se are în vedere sau nu, tratamentul de revascularizare (farmacologic sau intervențional). Pe baza multiplelor trialuri clinice, în faza inițială a SCA, se recomandă utilizarea agresivă a acestora pentru a reduce complicațiile trombotice. Acestea implică un risc hemoragic ridicat care este, însă, contrabalansat în prima lună de beneficiile anti-trombotice (143,144). Tratamentul standard AAP la pacienții cu SCA este format din aspirină și inhibitori ai adenzin-difosfatului (ADP) plachetar. Aceștia din urmă acționează la nivelul receptorilor plachetari P2Y12 și sunt reprezentați de clopidogrel, prasugrel și ticagrelor. Aspirina este "piatra de temelie" a tratamentului antitrombotic (145). Clopidogrelul este primul din clasa medicamentelor antagoniste ale ADP-ului plachetar și, în continuare, cel mai utilizat din această clasă. Totuși, anumite polimorfisme genetice pot duce la pierderea funcțiilor izoenzimei CYP2C19 hepatice, responsabilă de metabolizarea clopidogrelului (143). În lipsa metaboliților activi ai clopidogrelului, apare hiperactivitatea plachetară ce este asociată cu incidență crescută a evenimentelor majore cardio-vasculare (MACCE) (147). Testarea funcției plachetare și efectuarea de teste genetice în acest sens nu este recomandată a se efectua de rutină și, astfel, un procent ridicat de pacienți prezintă o antiagregare inefficientă. Ghidurile de practică actuale recomandă utilizarea clopidogrelului numai în cazul indisponibilității antagoniștilor ADP plachetar de nouă generație (ticagrelor și prasugrel) sau a unui risc de hemoragie inacceptabil de ridicat.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Am creat un registru instituțional prin colectarea retrospectivă a datelor pacienților tineri cu diagnosticul stabilit de SCA (bărbați sub 50 ani și femei sub 55 ani) ce au fost evaluați invaziv în laboratorul

de explorări invazive din cadrul Institutului Inimii din Cluj-Napoca, în perioada 2015-2019 și la care s-au decelat leziuni coronariene ce determinau o stenoză de minim 50%. Toți pacienții din serviciul nostru au fost investigați pentru decelarea FR CV, modificărilor ECG, ecografice cardiace, angiografice și a detaliilor legate de procedurile de revascularizare, cât și a tratamentului medicamentos urmat. Toate acestea pentru a evidenția anumite caracteristici clinice și paraclinice ale pacienților tineri cu SCA. Mai departe au fost analizate evoluția lor în timp, pe parcursul celor 4 ani de înrolare. Această perioadă a fost marcată de apariția Legii anti-fumat în România și astfel, am dorit să evaluăm impactul acesteia asupra caracteristicilor pacienților tineri înrolați. Dat fiind prevalența surprinzător de mare a fumatului în rândul tinerilor cu SCA înregistrați, am dorit să efectuăm și o analiză comparativă a acestora în funcție de statusul de fumător. Mai mult, au fost observate modificări notabile ale caracteristicilor pacienților tineri și în funcție de gen, motiv pentru care am efectuat și analiza comparativă a acestora.

În a doua fază a cercetării am urmărit înrolarea prospectivă a pacienților cu SCA ce au fost revascularizați, indiferent de vârstă, în perioada imediat următoare (mai 2019-octombrie 2020) și la care s-a recomandat DAPT. La acești pacienți s-au efectuat studii speciale de agregometrie pentru a fi cuantificată eficiența tratamentului cu AAP, cât și factorii care o influențează. Această perioadă a fost marcată de apariția pandemiei de COVID-19, ce a făcut dificilă înrolarea pacienților, dar ne-a oferit și posibilitatea unei analize comparative a rezultatelor testelor de agregometrie efectuate înainte și în timpul perioadei de pandemie, lucru inedit în literatura de specialitate.

STUDIUL 1. Particularități clinice, paraclinice, angiografice, de tratament și evolutive ale pacienților tineri cu SCA

Primul studiu a fost unul de cohortă, retrospectiv, în care au fost incluși toți pacienții tineri cu SCA, evaluați în laboratorul de cateterism și angiografie al Institutului Inimii din Cluj-Napoca în perioada aprilie 2015- aprilie 2019 și la care s-au depistat leziuni stenotice coronariene semnificative (îngustarea lumenului coronarian cu peste 50%), cu indicație de revascularizare. Am definit pacienții tineri ca fiind bărbații cu vârsta sub de 50 ani și femeile sub 55 de ani, conform studiilor publicate anterior (199,205). Astfel au fost înrolați 789 pacienți.

Au fost colectate date referitoare la prezența și tipul FR cardiovascular, precum și modificările ECG, ecocardiografice (FEVS), angiografice și al tratamentului urmat (inclusiv intervențional). Ne-am propus să urmărim evoluția în timp ale acestor caracteristici. Am analizat comparativ, pe cei 4 ani, aceste date culese din registrele de intervenții și foile de observație clinice: primul an - cel dinaintea introducerii Legii Anti-fumat în România, anul următor (aprilie 2016-aprilie 2017) - cel de tranziție, imediat după introducerea legii și ultimii doi ani (aprilie 2017-aprilie 2019).

Dintre FR consemnați, ponderea cea mai ridicată au avut-o fumatul, dislipidemia și supraponderea/obezitatea, cu o prevalență de peste 80% din populația studiată. FR cu cea mai mare prevalență a fost fumatul. Prevalența fumătorilor activi a înregistrat doar în ultimul an o tendință la scădere, nesemnificativă statistic. Pe de altă parte, s-a observat în timp o scădere constantă a prevalenței pacienților nefumători care au prezentat SCA. Apariția Legii Anti-fumat din țara noastră este una salutară, iar acest studiu este primul care a arătat primele efecte pozitive, în special prin reducerea efectelor fumatului pasiv asupra tinerilor. Aproximativ jumătate dintre pacienți erau hipertensivi la momentul diagnosticului SCA, existând o tendință la scăderea prevalenței în timp a HTA. FR cu cea mai mică prevalență a fost DZ. Astfel, în acest prim studiu, am observat ca principalii FR la pacienții de sub 55 de ani diagnosticați cu SCA au fost cei modificabili, în strânsă legătură cu stilul de viață nesănătos. Considerând prezența foarte ridicată a FR reversibili în studiul nostru, subliniem importanța necesității programelor de recuperare cardiovasculară, cu multiple avantaje la acești pacienți.

În ceea ce privește forma de SCA, peste jumătate dintre pacienții înrolați au prezentat IMA cu supradenivelare de segment ST (STEMI). Acesta a fost cea mai frecventă formă de SCA diagnosticată în fiecare an. A existat o tendință evidentă de creștere a prevalenței STEMI și o scădere a pacienților cu angină

pectorală instabilă (API). La pacienții cu STEMI, localizarea anterioară a fost cea mai frecventă, urmată de cea inferioară și laterală, ordine ce s-a menținut în cei patru ani. Mai mult de jumătate dintre pacienți au avut o singură leziune semnificativă decelabilă angiografic, aceasta fiind abordată prin revascularizare percutană în majoritatea situațiilor. Doar 4.05% dintre pacienți au fost tratați chirurgical. S-a observat de-a lungul anilor tendința la revascularizare completă în aceeași procedură.

La externare, aproape toți pacienții au avut prescris tratament cu DAPT și statine, doză maxim tolerată. S-a observat o scădere evidentă în timp a recomandării de a se utiliza clopidogrel și o creștere semnificativă în utilizarea ticagrelorului.

STUDIUL 2. Prevalența și impactul fumatului asupra pacienților tineri cu SCA

Al doilea studiu a fost retrospectiv, de cohortă pe același lot menționat la studiul I. Pacienții au fost împărțiți în două categorii: fumători, incluzând aici pe cei care au fumat în ultimul an, chiar și ocazional și nefumători, cei ce nu au fumat deloc sau nu au mai fumat în ultimul an. Statusul de fumător a fost cunoscut pentru 664 de pacienți. S-a analizat comparativ, la aceste două populații, caracteristicile demografice, prezența altor FR, datele clinice, parametrii de laborator și ecografici, cât și angiografiile și detaliile PCI. Am dorit să corelăm aceste caracteristici cu statusul de fumător, pentru a identifica anumite particularități ale fumătorilor ce ar putea ajuta la crearea unui profil clinic și de risc pentru a dezvolta SCA.

S-a observat că pacienții fumători cu SCA au fost mai tineri comparativ cu cei nefumători. În ceea ce privește FR, nefumătorii au prezentat mai frecvent alți FR și comorbidități specifice pacienților mai în vârstă. Astfel, DZ și HTA au fost mai frecvente la nefumători. Pe de altă parte, dislipidemia și supraponderea au fost mai des întâlnite la pacienții fumători. A existat o predispoziție a pacienților fumători de a dezvolta STEMI în teritoriul inferior. Statusul de fumător nu a influențat semnificativ numărul de vase afectate, numărul de leziuni, sau tipul vasului afectat. Totuși, s-a observat că nefumătorii au prezentat mai frecvent leziune unică vasculară, iar aceasta a fost mai des întâlnită la nivelul coronarei stângi (TP, IVA, Cx). Frația de ejeție la externare a fost semnificativ mai mare la pacienții nefumători.

Prognosticul pacienților fumători este mai rezervat, ceea ce ar trebui să sensibilizeze pacienții, cadrele medicale și sistemul nostru de sănătate în direcția unor eforturi suplimentare pentru a reduce acest fenomen distructiv, în special în rândul tinerilor.

STUDIUL 3. Particularitățile femeilor tinere cu SCA

Al treilea studiu a fost tot un studiu retrospectiv, de cohortă pe același lot de 789 pacienți menționat la studiul I în care am dorit să evidențiem diferențele dintre femei și bărbați tineri cu SCA. Această analiză s-a raportat la datele demografice, prezența FR, date clinice, parametrii de laborator și ecografici, modalitățile de tratament, inclusiv detaliile coronarografiei și a procedurilor de PCI.

Rezultatele au arătat că marea majoritatea a pacienților incluși în studiu au fost bărbați. Ponderea FR a fost diferită. Astfel în rândul femeilor s-a înregistrat o prevalență mai mică a diferitelor tipuri de dislipidemie, dar o prevalență mai ridicată a HTA, DZ. Fumatul a fost identificat ca FR mai frecvent la bărbați. A existat diferență și în ceea ce privește forma de prezentare clinică. NON-STEMI a fost mai frecvent diagnosticat la femei, iar STEMI la bărbați. La cei din urmă a predominat localizarea inferioară, iar cea anterioară la femei.

PCI a fost mai puțin efectuat în rândul femeilor, majoritate leziunilor la acestea fiind stenotice. Nu au existat diferențe legate de numărul de vase afectate sau al leziunilor severe între cele două grupuri, adesea fiind vorba despre leziune univasculară.

Fracția de ejecție la externare și mortalitatea generală intraspitalicească au fost asemănătoare între femei și bărbați, iar prognosticul apreciat pe baza unor caracteristici ecografice și angiografice a fost unul bun, fără diferențe semnificative între cele două grupuri.

STUDIUL 4. Analizarea eficienței aspirinei la pacienții cu SCA și factorii care o influențează

Am desfășurat un studiu observațional de cohortă, prospectiv, în perioada mai 2019 – octombrie 2020 în cadrul Institutului Inimii Cluj Napoca în care au fost incluși pacienți cu SCA la care s-a efectuat PCI de urgență cu implantare de stent. Aceștia trebuiau să se afle sub tratament cu aspirină. În total au fost înrolați 191 de pacienți. Studiul a avut ca și obiective: evaluarea eficienței aspirinei, estimarea frecvenței pacienților rezistenți la aspirină în practica serviciului nostru, identificarea factorilor care influențează răspunsul la aspirină. În cele din urmă, am dorit identificarea unei asocieri dintre rezistența la aspirină și apariția evenimentelor ischemice la acești pacienți.

În acest scop la cel puțin 24 ore de la doza inițială de încărcare cu aspirină s-a recoltat sânge venos (1ml) și s-au efectuat teste de agregometrie prin metoda de impedanță, folosind Multiplate Analyzer. Suplimentar au fost consemnate datele clinice și paraclinice ale pacienților: diagnostic la internare, date demografice, FR CV (fumat, DZ, HTA, AHC, dislipidemie) cât și rezultatele analizelor de sânge care ar putea influența eficiența aspirinei.

La testarea funcției plachetare cu acid arahidonic (AA), peste 40% dintre pacienți au prezentat o valoare ridicată a testului ASPI. Nu a existat o asocieră între diagnosticul de la internare și răspunsul la aspirină. Valorile testelor de agregometrie nu au fost influențate semnificativ de FR. Dintre aceștia doar prezența DZ a conferit o ușoară tendință la hiperreactivitate plachetară, la limita semnificației statistice. S-a observat o asocieră între leucocitoză și răspunsul inadecvat la aspirină, iar numărul crescut de trombocite a fost un factor predictiv pentru rezistența la aspirină. Dintre toți factorii analizați, cea mai mare influență asupra determinării rezistenței la aspirină a avut-o greutate peste 70 kg Alți factori importanți ce au influențat semnificativ răspunsul la tratamentul cu aspirină au fost, în ordinea impactului: tratamentul preexistent cu clopidogrel, vârsta sub 50 ani și genul masculin.

Chiar dacă prevalența evenimentelor ischemice a fost mai mare în grupul pacienților rezistenți la aspirină, diferența nu a fost semnificativă statistic. Pe durata pandemiei COVID 19 s-a constatat o ușoară creștere a prevalenței pacienților rezistenți la aspirină.

STUDIUL 5. Testarea eficienței tratamentului cu antiagregante plachetare de tipul inhibitori P2Y12 și factorii care îl influențează

Am desfășurat un studiu observațional de cohortă, prospectiv, în cadrul Institutului Inimii Cluj Napoca în perioada mai 2019 – octombrie 2020, în care au fost incluși 189 pacienți cu SCA în ultimul an, pacienți ce au suferit o intervenție de revascularizare percutană de urgență cu implantare de stent. Aceștia se aflau sub tratament DAPT cu aspirină și ticagrelor sau clopidogrel. Obiectivele studiului au fost de a evalua frecvența utilizării fiecăruia dintre inhibitorii P2Y12, eficiența acestora în practica serviciului nostru, prin teste de agregometrie în laborator, factorii care influențează răspunsul anti-agregant la aceștia, rata de evenimente hemoragice apărute în timpul monitorizării, cât și factorii predictivi pentru apariția acestora

La cel puțin 24 ore de la doza inițială de încărcare cu antiagregant din clasa inhibitorilor P2Y12 s-a recoltat sânge venos (1ml) și s-au efectuat teste de agregometrie prin metoda nouă de impedanță, folosind Multiplate Analyzer. Suplimentar au fost consemnate datele clinice și paraclinice ale pacienților: diagnostic

la internare, date demografice, factori de risc CV (fumat, DZ, HTA, AHC, dislipidemie) cât și rezultatele analizelor de sânge care ar putea influența agregabilitatea plachetară.

Aproximativ 80% dintre pacienții studiați au fost tratați cu ticagrelor și aproape jumătate dintre aceștia au prezentat antiagregare exagerată. După limita aleasă în studiu, mai mulți pacienți aflați pe tratament cu clopidogrel se aflau în fereastra terapeutică optimă, comparativ cu cei sub ticagrelor. Factorul clinic care a influențat cel mai mult rezultatul la pacienții cu ticagrelor, a fost limita de vârstă de 50 ani, analiză la limita semnificației statistice. La pacienții sub clopidogrel, singurul factor clinic care a influențat semnificativ valoarea ADP-test, a fost greutatea peste 70 Kg, analiza separată demonstrând o corelație pozitivă semnificativă statistic între greutate și reactivitatea plachetară. Prezența FRCV nu a influențat rezultatele testului ADP, indiferent de tipul de inhibitor P2Y12 administrat. S-a observat o creștere a agregabilității plachetare pe durata Pandemiei COVID-19 atât la pacienții tratați cu ticagrelor, cât și la cei tratați cu clopidogrel, creșterea a fost însă semnificativă doar la pacienții tratați cu clopidogrel.

Dintre parametrii de laborator investigați, au fost identificați următorii ce conferă un risc hemoragic ridicat la pacienții sub tratament cu ticagrelor: numărul de trombocite scăzut, plachetocritul redus și retenția azotată. Media de vârstă a fost mai mare în grupul acestor pacienți. Predispoziția la hemoragii nu a fost asociată cu genul, greutatea, FRCV sau tipul de SCA al pacientului. Nu a existat o asociere între agregabilitatea plachetară scăzută și evenimentele hemoragice. Niciun pacient nu a prezentat hemoragie majoră

6. Concluzii generale

- 1) Principalii FR la pacienții tineri, diagnosticați cu SCA, au fost reprezentați de fumat, dislipidemie și supragreutate. Aceștia sunt FR modificabili și în strânsă legătură cu stilul de viață nesănătos.
- 2) HTA și DZ au reprezentat principalii FR la femeile cu SCA.
- 3) Apariția legii anti-fumat din țara noastră este una salutară, iar acest studiu este primul care a arătat efectele pozitive precoce, în special prin reducerea efectelor fumatului pasiv asupra tinerilor.
- 4) STEMI este cea mai frecventă formă de SCA întâlnită la tineri, în special în teritoriul anterior și a înregistrat o creștere semnificativă pe parcursul anilor analizați.
- 5) NON-STEMI a fost mai frecvent diagnosticat la femei, iar STEMI la bărbați.
- 6) DCS a fost tipic întâlnită la femei
- 7) Marea majoritate a pacienților cu SCA sunt evaluați invaziv, unde de cele mai multe ori se decelează o leziune unică, rezolvată prin implantarea unui stent.
- 8) Există o lipsă a utilizării terapiei fibrinolitice de către serviciile teritoriale, care în special la pacienții tineri, prezentați precoce și la care se estimează o întârziere în transportul către un centru PCI, trebuie utilizată conform recomandărilor în vigoare.
- 9) Tehnica PCI a evoluat prin utilizarea standard a abordului radial, a DES și mai rar, a trombaspirației pe cateter.
- 10) Tratamentul corect a pacienților atât din punct de vedere intervențional, cât și a medicației cardioprotectoare a dus la ameliorarea prognosticului pe termen scurt, prin reducerea mortalității intraspitalicești.
- 11) Vârsta sub 50 de ani și numărul crescut de trombocite au reprezentat factori predictivi pentru rezistența la aspirină.
- 12) Greutatea peste 70 kg și prezența leucocitozei au fost asociate cu hiperreactivitate plachetară la aspirină.
- 13) Pe durata pandemiei COVID 19 s-a constatat o ușoară creștere a prevalenței pacienților rezistenți la aspirină.
- 14) Al doilea medicament antiagregant ales de practician a fost de cele mai multe ori ticagrelor, dar la pacienții vârstnici și cei cu SCA NON-ST a existat o tendință spre utilizarea clopidogrelului.
- 15) Rata de răspuns suboptimal la clopidogrel a fost scăzută, majoritatea pacienților aflându-se în fereastra terapeutică optimă de antiagregare.

- 16) La pacienții tratați cu ticagrelor s-a constatat că aproape jumătate dintre aceștia au prezentat antiagregare exagerată, ceea ce i-a expus la un risc hemoragic semnificativ.
- 17) Factorii „protectori” identificați au fost reprezentați de leucocitoză și indicii trombocitari de volum și număr, iar cei „predispozanți” pentru hemoragii, de vârsta avansată și disfuncția renală

Particularities of young patients with acute coronary syndrome

PhD Student: **Ovidiu-Ionuț Anchidin**
PhD Supervisor: **Prof. Dr. Dana Pop**

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	15
STATE OF THE ART	17
1. About ACS in general	19
1.1. Definition	19
1.2. Epidemiology	19
1.3. Pathogenesis	20
2. Risk factors	23
2. 1. Risk factors for atherosclerotic coronary artery disease	23
2.1.1. Dyslipidemia	23
2.1.2. Hypertension (HTN)	24
2.1.3. Smoking	25
2.1.4. Diabetes mellitus	26
2.1.5. Obesity	26
2.1.6. Family history	27
2.1.7. Psychosocial factors	27
2.1.8. Non-modifiable risk factors	28
2.2. Inflammatory markers	28
2.3. Risk scores	29
2.3.1. The Framingham risk score	29
2.3.2. The SCORE charts	30
2.3.3. Other risk scores	30
3. Investigations	33
3.1. 12-Lead ECG	33
3.2. Laboratory tests	34
3.3. Imaging tests	35
3.3.1. Nuclear stress test	35
3.3.2. Cardiac computerised tomography angiography (CCTA)	36
3.3.3. Stress tests	36
3.3.3.1. Exercise ECG	36
3.3.3.2. Stress echocardiography	37
3.3.3.3. Nuclear stress test (SPECT, PET)	37
3.3.3.4. Cardiac MRI	37

4. Treatment	39
4.1. Revascularisation Treatment	39
4.1.1. STEMI	39
4.1.2 The revascularisation treatment in ACS without ST segment elevation	40
4.2. Antithrombotic treatment	42
4.2.1. Antiplatelet treatment (AAP)	42
4.2.2. Anticoagulant treatment	44
4.3. Anti-ischemic treatment	45
4.4. Lipid-lowering treatment	45
4.5. Secondary prevention measures	46
5. Characteristics of young patients with ACS	49
5.1. Causes. Prevalence	49
5.2. Clinical presentation and diagnosis	50
5.3. Treatment and prognosis	51
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis. Objectives	55
2. General methodology	57
3. Study 1. Clinical, paraclinical, angiographic, treatment and evolutionary characteristics of young patients with ACS	59
3.1. Introduction	59
3.2. Working hypothesis. Objectives	59
3.3. Materials and methods	60
3.4. Results	62
3.5. Discussion	71
3.6. Conclusions	75
4. Study 2. The prevalence and impact of smoking on young patients with ACS	77
4.1. Introduction	77
4.2. Working hypothesis	78
4.3. Materials and methods	78
4.4. Results	79
4.5. Discussion	84
4.6. Conclusions	86
5. Study 3. Characteristics of young women with ACS	89
5.1. Introduction	89
5.2. Working hypothesis	89
5.3. Materials and methods	90
5.4. Results	91
5.5. Discussion	98
5.6. Conclusions	101
6. Study 4. Analysing the efficacy of aspirin in the case of patients with ACS and factors that influence it	103
6.1. Introduction	103
6.2. Working hypothesis. Objectives	105
6.3. Materials and methods	106
6.4. Results	107
6.5. Discussion	117
6.6. Conclusions	121
7. Study 5. Testing the effectiveness of treatment with antiplatelet agents of the P2Y12 inhibitor type and the factors influencing it	123
7.1. Introduction	123
7.2. Working hypothesis	125
7.3. Materials and methods	125
7.4. Results	127

7.5. Discussion	136
7.6. Conclusions	139
8. General conclusions	141
9. The originality and innovative contributions of the thesis	143
REFERENCES	145

Keywords: acute coronary syndrome, young patients, anti-smoking law, aspirin resistance, platelet reactivity

INTRODUCTION

Acute coronary syndrome (ACS) is the leading cause of morbidity and mortality worldwide and its incidence will continue to increase, especially in developing countries. Although the entire spectrum of ACS is the prerogative of the elderly, in recent years, an increase in its incidence has been observed among young people. This is due to an unhealthy lifestyle: smoking, obesity, poor diet, and a sedentary lifestyle. Among the risk factors (RF) identified in the case of young people, the most important reversible factor is smoking. Consequently, primary cardiovascular prevention policies must, first, focus on eliminating this scourge not only in the case of young people, but also in the case of the general population.

The first-line treatment of patients with ACS is percutaneous revascularisation. After that, one of the most important aspects of the treatment is anti-thrombotic treatment to avoid intrastent thrombosis, but also other coronary thrombotic lesions or lesions in other vascular areas. All patients will be recommended dual antiplatelet therapy (DAPT) for a period of 6 to 12 months, depending on the calculated individual bleeding risk, or for even longer in the case of patients without a history of bleeding.

STATE OF THE ART

Even though a lot of progress has been made in the diagnosis and treatment of ACS, cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death worldwide, with almost half of them being caused by ischemic heart disease (IHD) (3). IHD is multifactorial, with a series of RFs or genetic and behavioural predispositions contributing to its occurrence. These often act together to form atherosclerotic plaque and can be counteracted by other protective factors. The American national registry that enrolled more than 500,000 patients with acute myocardial infarction (AMI) as the first manifestation of cardiovascular disease (CVD) until 2006 showed that 86% of them had at least one RF of the five major ones identified so far: hypertension (HTN), smoking, dyslipidaemia, diabetes mellitus (DM) and family history of IHD (20). Another important RF is adiposity, which increases the risk of CVD either directly, through various mechanisms, or indirectly by favouring the occurrence of other RFs already specified. RFs have the same detrimental role regardless of age, gender or geographic region, according to the INTERHEART study (21). The exact prevalence of RFs is difficult to state, but this has changed in recent decades, with obesity and, consequently, DM, registering a significant increase. On the other hand, the prevalence of hypercholesterolemia, hypertension and smoking decreased, mainly because of the primary prevention policies that have been carried out (23). The adverse effects of smoking on the cardiovascular system have long been proven, being closely related to the duration of exposure and the number of cigarettes smoked. Smoking is the most frequent RF in the case of young coronary patients, while its negative effects act together with the other RFs mentioned afore. These are responsible for 10% of cardiovascular deaths according to the latest data provided by the World Health Organisation (WHO) (36). One study reported a percentage of 92% smokers amongst young people under 40 with AMI (37). Another study showed that young smokers have up to a 6-fold increased risk of developing AMI (38).

Although ACS occurs most often in patients over the age of 40, younger people can also be affected. Different age limits are used, from 40 to 55 years, which vary by gender. Even though it is a less common situation, it is of particular importance, especially in light of its effects on young people's lives, its psychological impacts on them as well as financial considerations. These patients present a different risk profile, an often-atypical clinical picture and different prognosis (170).

AMI in young people can be divided into 5 categories: the one similar to the elderly population, linked to the existence of traditional RFs, the one occurring in the context of consuming illicit substances (cocaine, methamphetamine), the one caused by spontaneous coronary dissection (SCD), coronary embolism (CE) or appeared in the context of myocarditis, the one caused by atheromatous disease, but without the existence of any significant stenosis, as well as the one due to intense coronary vasospasm.

The prevalence of AMI in young people is difficult to assess, as this is often a silent process or not correctly diagnosed. The clinical profile of cases with atherosclerotic or other causes is poorly differentiated. This, especially in MINOCA patients, since differentiation based on angiography alone, without the use of intracoronary imaging (IVUS, OCT) or other markers (inflammatory, thrombophilia) leads to suboptimal identification of other non-atherosclerotic mechanisms (171). Most young patients present with typical retrosternal pain due to rupture of atherosclerotic plaque. Women more often describe other pain-related symptoms, such as: abdominal discomfort, cervical pain, dizziness, shortness of breath and palpitations. Thus, they seek medical assistance later (187). Certain characteristics differentiate their case from those of older patients. Young people do not describe as frequently a history of angina pectoris, the onset of symptoms being sudden or within the preceding week (184). The management of patients with ACS is like the one recommended by current guidelines, age alone not being a criterion for modifying medical practice protocols. Patients with STEMI should be immediately referred to a catheterisation laboratory, where coronary angiography followed by DES implantation is standard practice. If the patients cannot reach a centre specialised in PCI in time, fibrinolytic therapy should be administered immediately (192). Younger patients tolerate fibrinolytic agents better, with fewer haemorrhagic side effects and a higher reperfusion rate (193).

Antiplatelet medications (AAP) and anticoagulants are recommended as first-line treatments in the initial management of ACS, regardless of whether or not revascularisation treatment (either pharmacological or interventional) is considered. Based on multiple clinical trials, in the initial phase of ACS, their aggressive use is recommended to reduce thrombotic complications. They involve a high haemorrhagic risk which is, however, counterbalanced in the first month by the antithrombotic benefits (143, 144). Standard AAP treatment in patients with ACS consists of aspirin and adenosine diphosphate (ADP) receptor inhibitors. The latter act on platelet P2Y₁₂ receptors and are represented by clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. Aspirin is the "cornerstone" of antithrombotic treatment (145). Clopidogrel is the first in the class of ADP antagonist drugs and continues to be the most widely used in this class. However, certain genetic polymorphisms can lead to the loss of functions of the hepatic CYP2C19 isozyme responsible for clopidogrel metabolism (143). In the absence of active metabolites of clopidogrel, platelet hyperactivity occurs which is associated with an increased incidence of major cardiovascular events (MACCE) (147). Platelet function and genetic testing in this regard are not recommended to be performed routinely, and thus a high percentage of patients present with ineffective antiplatelet therapy. Current practice guidelines recommend the use of clopidogrel only in the case of unavailability of new-generation platelet ADP antagonists (ticagrelor and prasugrel) or an unacceptably high bleeding risk.

PERSONAL CONTRIBUTION

We created an institutional registry by retrospectively collecting the data of young patients diagnosed with ACS (men under 50 and women under 55) who were invasively evaluated in the laboratory of invasive explorations at the Heart Institute in Cluj-Napoca, between 2015-2019, and in whom coronary lesions causing a stenosis of at least 50% were detected. All patients in our service were investigated for the detection decelerated CV RFs, ECG changes, cardiac ultrasound, angiography and details related to

revascularisation procedures, as well as to the drug treatment they received. All this to highlight certain clinical and paraclinical characteristics of young patients with ACS. Furthermore, their evolution over time, during the 4 years of enlistment, was analysed. This period was marked by the emergence of Anti-Smoking Law in Romania, and thus, we wanted to evaluate its impact on the characteristics of young patients. Given the surprisingly high prevalence of smoking among registered young people with ACS, we also wanted to perform a comparative analysis of them according to smoking status. Moreover, notable changes were observed in the characteristics of young patients also according to gender, which is why we also performed a comparative analysis in terms of gender.

In the second phase of the research, we followed the prospective enrolment of patients with ACS who were revascularized, regardless of their age, in the immediately following period (May 2019 – October 2020) and to whom DAPT was recommended. In these patients, special aggregometry studies were carried out to quantify the effectiveness of AAP treatment, as well as the factors influencing it. This period was marked by the appearance of the COVID-19 pandemic, which made the enrolment of patients difficult, but allowed us to carry out a comparative analysis of the results of the aggregometry tests performed before and during the pandemic, which was unprecedented in the specialised literature.

Study 1. Clinical, paraclinical, angiographic, treatment and evolutionary characteristics of young patients with ACS

The first study was a retrospective cohort study in which young patients with ACS were included who were evaluated in the catheterisation and angiography laboratory of the Heart Institute in Cluj-Napoca between April 2015 and April 2019, and in the case of whom serious coronary stenotic lesions were detected (narrowing of the coronary lumen by more than 50%), with indication for revascularisation. We defined young patients as men under 50 years of age and women under 55, according to previously published studies (199, 205). Thus, a total of 789 patients were enrolled.

Data was collected regarding the presence and type of cardiovascular RFs, as well as changes in ECG, echocardiography (LVEF), angiography and the treatment followed (including interventional ones). We aimed to follow the evolution of these characteristics over time. We analysed comparatively, over the 4 years, these data collected from the intervention registers and clinical observation sheets: the first year – the one before the introduction of the Anti-Smoking Law in Romania, the next year (April 2016 – April 2017) – the transition year, immediately after the introduction of the law and the last two years (April 2017 – April 2019).

Among the reported RFs, smoking, dyslipidaemia and overweight / obesity had the highest share, with a prevalence of over 80% of the studied population. The most prevalent RF was smoking. The prevalence of active smokers only registered a statistically significant downward trend in the last year. On the other hand, a steady decrease in the prevalence of non-smoking patients presenting with ACS was observed over time. The emergence of the Anti-Smoking Law in our country is a salutary one, and this study is the first to show the first positive effects, especially by reducing the effects of passive smoking on young people. Approximately half of the patients were hypertensive at the time of ACS diagnosis, with a trend toward decreasing prevalence of hypertension over time. The RF with the lowest prevalence was DM. Thus, in the first study, we observed that the main RFs in patients under 55 diagnosed with ACS were the modifiable ones, closely related to an unhealthy lifestyle. Considering the very high presence of reversible RFs in our study, we emphasise the importance of the need for cardiovascular recovery programs, with multiple advantages in the case of these patients.

Regarding the form of ACS, more than half of the patients enrolled experienced ST-segment elevation AMI (STEMI). This was the most common form of ACS diagnosed each year. There was a clear upward trend in the prevalence of STEMI and a decrease in the number of patients with unstable angina pectoris. In patients with STEMI, anterior localisation was the most common, followed by inferior and lateral, an order that was maintained over the four years. More than half of the patients had a single significant lesion detectable angiographically, and this was addressed by percutaneous revascularisation in most cases. Only

4.05% of the patients were treated surgically. A trend toward complete revascularisation in the same procedure has been observed over the years.

At discharge, almost all patients were prescribed treatment with DAPT and statins, in the maximum tolerated dose. There was a clear decrease over time in the recommendation to use clopidogrel, and a significant increase in the use of ticagrelor.

Study 2. Prevalence and impact of smoking on young patients with ACS

The second study was a retrospective cohort study on the same population mentioned in study I. Patients were divided into two categories: smokers, including those who smoked in the last year, even if only occasionally, and non-smokers, including those who never smoked at all or have not smoked in the last year. Smoking status was known for 664 patients. Demographic characteristics, the presence of other RFs, clinical data, laboratory and ultrasound parameters, as well as angiography and PCI details were compared between the two populations. We wanted to correlate these characteristics with smoking status to identify certain characteristics of smokers that could help create a clinical and risk profile for developing ACS.

Smokers with ACS were observed to be younger compared to non-smokers. Regarding RFs, non-smokers had more frequent other RFs and comorbidities specific to older patients. Thus, DM and HTN were more common in the case of non-smokers. On the other hand, dyslipidaemia and overweight were more common in the case of smoking patients. There was a predisposition of smoking patients to develop STEMI in the inferior territory. Smoking status did not significantly influence the number of affected vessels, the number of lesions, or the type of the affected vessel. However, it was observed that non-smoking patients more frequently presented a single vascular lesion, and this was more commonly found in the left coronary artery (TP, IVA, Cx). Discharge ejection fraction was significantly higher in non-smoking patients.

The prognosis of smoking patients is more reserved, which should sensitise patients, medical professionals and our healthcare system toward additional efforts to reduce this destructive phenomenon, especially among young people.

Study 3. Characteristics of young women with ACS

The third study was also a retrospective cohort study on the same group of 789 patients mentioned in study I, in which we wanted to highlight the differences between young women and men with ACS. This analysis was related to demographic data, presence of RFs, clinical data, laboratory and ultrasound parameters, treatment methods, including details of coronary angiography and PCI procedures.

The results showed that the great majority of patients included in the study were men. The distribution of RFs was different. Thus, among women, there was a lower prevalence of different types of dyslipidaemias, but a higher prevalence of HTN and DM. Smoking was identified as the most common RF in men. There was also no difference in the form of clinical presentation. NON-STEMI was more commonly diagnosed in women and STEMI in men. The inferior localisation predominated in the case of the latter, while the anterior one in the former.

PCI was performed less frequently in the case of women, most of these lesions being stenotic. There were no differences in the number of affected vessels or severe lesions between the two groups, most patients having a single-vessel lesion.

Ejection fraction at discharge and the overall in-hospital mortality rate were similar between men and women, and prognosis assessed by ultrasound and angiographic features was good, with no significant differences between the two groups.

Study 4. Analyzing the efficacy of aspirin in the case of patients with ACS and factors that influence it.

We carried out a prospective, observational cohort study between May 2019 – October 2020 at the Heart Institute in Cluj-Napoca in which patients with ACS who underwent emergency PCI with stent placement were included. They were supposed to be on aspirin. A total of 191 patients were enrolled. The study had the following objectives: evaluating the effectiveness of aspirin, estimating the frequency of aspirin-resistant patients in the practice of our service, and identifying the factors that influence the response to aspirin. Finally, we wanted to identify an association between aspirin resistance and the occurrence of ischemic events in these patients.

To that end, at least 24 hours after administering the initial aspirin loading dose, venous blood (1 ml) was collected and aggregometry tests were performed by the impedance method, using the Multiplate Analyser. In addition, the clinical and paraclinical data of the patients were recorded: diagnosis at admission, demographic data, CV RFs (smoking, DM, HTN, AHC, dyslipidaemia) as well as the results of blood tests that could influence the effectiveness of aspirin.

When testing platelet function with arachidonic acid (AA), more than 40% of patients showed a high ASPI test value. There was no association between the diagnosis at admission and response to aspirin. Aggregometry test values were not significantly influenced by CV RFs. Among them, only the presence of DM showed a slight tendency towards platelet hyperreactivity, at the limit of statistical significance. An association between leucocytosis and inadequate response to aspirin was found, while an elevated platelet count was found to be a predictive factor for aspirin resistance. Of all the factors analysed, the greatest influence on the determination of aspirin resistance was a weight over 70 kg. Other important factors that significantly influences the response to treatment with aspirin were, in order of impact: pre-existing treatment with clopidogrel, being under 50 years of age and male gender.

Even though the prevalence of ischemic events was higher in the group of aspirin-resistant patients, the difference was not statistically significant. During the COVID-19 pandemic, there was a slight increase in the prevalence of aspirin-resistant patients.

Study 5. Testing the effectiveness of treatment with antiplatelet agents of the P2Y12 inhibitor type and the factors influencing it

We conducted a prospective observational cohort study at the Heart Institute in Cluj-Napoca between May 2019 and October 2020, in which 189 patients were included who have been diagnosed with ACS in the last year and who underwent emergency percutaneous revascularisation intervention with stent placement. They were on DAPT with aspirin and ticagrelor or clopidogrel. The objectives of the study were to evaluate the frequency of using each of the P2Y12 inhibitors, their efficiency in the practice of our service through aggregometry tests in the laboratory, the factors that influence the anti-aggregation response to them, the rate of haemorrhagic events occurring during monitoring, as well as the facts predicting their occurrence.

At least 24 hours after the initial antiaggregant loading dose of the P2Y12 inhibitor class, venous blood (1 ml) was collected and aggregometry tests were performed by the new impedance method, using the Multivariate Analyse. In addition, the clinical and paraclinical data of the patients were recorded: diagnosis at admission, demographic data, CV risk factors (smoking, DM, HTN, AHC, dyslipidaemia) as well as the results of blood tests that could influence platelet aggregation.

Approximately 80% of the patients studied were treated with ticagrelor and almost half of them had exaggerated antiplatelet action. By the cut-off chosen in the study, more patients on clopidogrel were in the optimal therapeutic window compared to those on ticagrelor. The clinical factor that influenced the outcome in patients treated with ticagrelor was the age limit of 50 years, an analysis at the limit of statistical significance. In the case of patients treated with clopidogrel, the only clinical factor that significantly influenced the ADP test value was weighing more than 70 kg, a separate analysis demonstrating a statistically significant positive correlation between weight and platelet reactivity. The presence of CV risk factors did not influence the results of the ADP test, regardless of the type of P2Y12 inhibitor administered. An increase in platelet aggregation was observed during the COVID-19 pandemic in both ticagrelor-treated and clopidogrel-treated patients, but the increase was significant only in the case of the latter.

Among the laboratory parameters investigated, the following factors were identified as conferring a high haemorrhagic risk in patients under treatment with ticagrelor: low platelet count, low plateletcrit values and nitrogen retention. The mean age was higher in the case of these patients. Bleeding predisposition was not associated with gender, weight, CV risk factors, or the type of ACS. There was no association between low platelet aggregability and bleeding events. No patient experienced major bleeding.

6. General conclusions

- 1) The main RF in young patients, diagnosed with ACS, were represented by smoking, dyslipidaemia and being overweight. These are modifiable RFs and closely related to an unhealthy lifestyle.
- 2) HTN, DM were the main RFs in women with ACS.
- 3) The emergence of the Anti-Smoking Law in our country is a salutary one, and this study is the first that showed the early positive effects, especially by reducing the effects of passive smoking on young people.
- 4) STEMI is the most common form of ACS in the case of young people, especially in the former territory and it has registered a significant increase during the years under review.
- 5) NON-STEMI was more frequently diagnosed in the case of women and STEMI in the case of men.
- 6) DCS was typically found in women.
- 7) Most patients with ACS were evaluated invasively, where most of the time a single lesion was detected, which could be solved by stent placement.
- 8) There is a lack of use of fibrinolytic therapy by the territorial services, which, especially in young patients, who present early and in the case of whom a delay in transport to a PCI centre is estimated, should be used according to current recommendations.
- 9) PCI technique has evolved through the standard use of the radial approach, DES, and less commonly, catheter-based thromboaspiration.
- 10) The correct treatment of patients, both from an interventional point of view and in terms of the cardioprotective medication used led to an improvement in the short-term prognosis by reducing in-hospital mortality.
- 11) Being below 50 years of age and having increased number of platelets were predictive factors for aspirin resistance.
- 12) Weighing more than 70 kg and the presence of leucocytosis were associated with hyperreactivity to aspirin.
- 13) During the COVID-19 pandemic, there was a slight increase in the prevalence of aspirin-resistant patients.
- 14) The second antiplatelet drug of choice by the practitioner was most often ticagrelor, but in elderly patients and in the case of those with NON-ST ACS, there was a tendency towards the use of clopidogrel.
- 15) The suboptimal response rate to clopidogrel was low, with most patients in the optimal antiplatelet therapeutic window.
- 16) In patients treated with ticagrelor, almost half of them were found to have exaggerated antiplatelet therapy, which exposed them to a significant bleeding risk.
- 17) The “protective” factors identified were represented by leucocytosis and platelet indices of volume and number, while “predisposing” factors for haemorrhages were advanced age and renal dysfunction.