

ВЛИЯНИЕ НА COVID-19 ПАНДЕМИЯТА ВЪРХУ ЧЕСТОТАТА И ПРОГНОЗАТА НА ОСТРИЯ МИОКАРДЕН ИНФАРКТ – ЕДНОЦЕНТРОВ РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ

*Е. Димитрова, Е. Трендафилова, С. Натева, С. Георгиева, Е. Костова, Г. Христова,
А. Александров, Хр. Матеев, Г. Владимирев*

МБАЛ „Национална кардиологична болница“ – София

IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE INCIDENCE AND PROGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION – A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS

*E. Dimitrova, E. Trendafilova, S. Nateva, S. Georgieva, E. Kostova, G. Hristova, A. Alexandrov,
H. Mateev, G. Vladimirov*

National Heart Hospital – Sofia

Резюме.

Въведение: COVID-19 пандемията доведе до значима промяна в честотата и прогнозата на острия миокарден инфаркт (ОМИ) по индиректни и директни механизми. **Цел:** Да се оцени влиянието на COVID-19 пандемията върху честотата и прогнозата на ОМИ. **Материал и методи:** Направихме ретроспективен анализ на последователни пациенти с ОМИ (STEMI и NSTEMI) през два периода – извънредното положение и една от вълните на пандемията. Сравнихме рисковия им профил, протичането на индексното събитие, проведените изследвания и лечение с контролна група от периода преди пандемията. **Резултати:** През първия период включихме 52 пациенти с ОМИ без COVID-19 инфекция, които сравнихме с контролна група от 66 пациенти. Отчетохме намаляване на броя предимно на пациентите със STEMI. Скоровете за тежест на състоянието (GRACE, APACHE II, SOFA) са достоверно по-високи през 2020 спрямо преди пандемията. Повече пациенти постъпват с прояви на остра застойна сърдечна недостатъчност, няма разлика в смъртността. През втория период включихме 83 пациенти, 21 от които с COVID-19 инфекция. Отчетохме сигнификантно нарастване на забавянето от страна на системата при всички пациенти. Скоровете за тежест и изходният тропонин са достоверно по-високи през този период. Наблюдава се значимо увеличаване на вътреболничната смъртност в групата с COVID-19 спрямо контролната група (23,8% спрямо 9%, $p = 0,0375$), вероятно поради увеличената честота на кардиогенния шок и на необходимостта от апаратна вентилация. **Заключение:** По време на извънредното положение отчетохме намаляване на броя пациенти с ОМИ, както и повишена честота на остра застойна сърдечна недостатъчност без увеличаване на смъртността. По време на една от вълните на COVID-19 пандемията установихме достоверно увеличаване на забавянето от страна на системата, което не надвишава препоръчителния интервал от 120 минути, и на тежестта на състоянието на всички пациенти. Наличието на COVID-19 инфекция се свързва с увеличена вътреболничната смъртност за сметка на увеличена честота на кардиогенния шок и необходимостта от апаратна вентилация.

Ключови думи:

SARS-CoV-2, COVID-19, пандемия, остър миокарден инфаркт, усложнения, смъртност

Адрес

доц. Елена Димитрова, Клиника по кардиология, МБАЛ „Национална кардиологична болница“, ул. „Коньовица“ №

за кореспонденция:

65, 1309 София, e-mail: elena.sv@gmail.com

Abstract.

Introduction: COVID-19 pandemic has led to a significant change in the incidence and prognosis of acute myocardial infarction (AMI) by indirect and direct mechanisms. **Aim:** To assess the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence and prognosis of AMI. **Material and methods:** We performed a retrospective analysis of consecutive patients with AMI (STEMI and NSTEMI) during two time periods – the complete lockdown in Bulgaria and one of the waves of the pandemic. We compared patients' risk profile, index event, investigations and treatment to a control group from the pre-pandemic period. **Results:** During the first period we included 52 patients with AMI without COVID-19 and compared them to a control group of 66 patients. We found a decrease primarily in the number of patients with STEMI. The scores for assessing disease

severity (GRACE, APACHE II, SOFA) were higher in 2020 compared to the pre-pandemic period. More patients presented with acute congestive heart failure, mortality was similar. During the second period we included 83 patients, 21 of them with COVID-19 infection. System delay was increased in all patients. Disease severity scores and baseline troponin were higher especially in the COVID-19 group. In-hospital mortality was substantially higher in patients with COVID-19 compared to controls (23,8% versus 9%, $p = 0,0375$), probably due to increased incidence of cardiogenic shock and need for mechanical ventilation. **Conclusion:** During the complete lockdown there was a reduction in the number of patients admitted with AMI, higher incidence of acute congestive heart failure and similar mortality. During one of the waves of the pandemic we found a significant increase in system delay, not exceeding the recommended time frame of 120 minutes, and in disease severity in all patients. Concomitant COVID-19 infection was associated with higher in-hospital mortality due to increased incidence of cardiogenic shock and need for mechanical ventilation.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemic, acute myocardial infarction, complications, mortality

Address Assoc. Prof. Elena Dimitrova, Clinic of Cardiology, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa Str., BG – 1309 Sofia,

for correspondence: e-mail: elena.sv@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

COVID-19 пандемията, предизвикана от най-новия представител на семейството на коронавирусите SARS-CoV-2, доминира през последните години обществения живот. Това доведе и до значима промяна в честотата и прогнозата на острия миокарден инфаркт (ОМИ) по индиректни и директни механизми. В началото на пандемията в засегнатите държави се установи значимо намаляване на броя на хоспитализациите за някои спешни състояния, сред които и ОМИ. Подобни наблюдения се появиха първо за северната част на Италия и за САЩ [1-6]. Като основна причина за това явление се приемаше страхът на пациентите да посещават болнични заведения и постъпването им в болница по-късно спрямо началото на симптоматиката, във връзка с което закономерно се регистрира и повишена честота на извънболничен сърдечен арест [7]. Някои автори установиха връзка между по-малко замърсения въздух (намаляване на фините прахови частици, азотния диоксид и озона) и намаляването на честотата на хоспитализациите за сърдечно-съдови заболявания [8, 9]. От друга страна, с времето се натрупаха много данни и за директните механизми, по които SARS-CoV-2 предизвиква хиперсърсирваемост и уврежда ендотела, което води до увеличен риск за тромботични усложнения, включително ОМИ [10]. Установи се също така, че COVID-19 инфекцията влошава прогнозата на пациентите с ОМИ за сметка на увеличена вътреболнична смъртност и честота на усложненията [11, 12]. В същото време наличието на активна COVID-19 инфекция често е причина за забавяне на лечението и отклонения от базираните на доказателства протоколи, включително намален достъп до механична реперфузия, което допълнително влошава прогнозата [13-15]. Ето защо в актуалните препоръки интервенционалното лечение остава основна реперфузионна стратегия при пациентите с ОМИ и COVID-19 при липса на противопоказания. Поради промени в организацията на болничната помощ обаче и предварителен триаж за COVID-19 инфекция се допуска

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic, caused by the newest member of the family Coronaviridae SARS-CoV-2, which has dominated public life over the last few years, has led to a significant change in the incidence and prognosis of acute myocardial infarction (AMI) by both indirect and direct mechanisms. In the beginning of the pandemic a significant decrease in hospitalizations for medical emergencies such as AMI was reported in affected countries, the earliest data being from Northern Italy and USA [1-6]. The main reason for this observation was assumed to be patients' fear to visit health facilities and their admission to hospital late after symptom onset, resulting in increased incidence of out-of-hospital cardiac arrest [7]. Some authors reported a link between less-polluted air (a reduction in fine particulate matter, nitrogen dioxide and ozone) and reduced rate of hospital admissions for cardiovascular disease [8, 9]. On the other hand, a lot of data has accumulated over time regarding the direct mechanisms by which SARS-CoV-2 induces hypercoagulability and endothelial injury, both increasing the risk for thrombotic complications including AMI [10]. Concomitant COVID-19 infection in patients with AMI is also associated with worse prognosis due to increased in-hospital mortality and higher complication rate [11, 12]. At the same time the presence of active COVID-19 infection often delays treatment and leads to deviations from evidence-based protocols, including reduced access to mechanical reperfusion which additionally worsens patients' prognosis [13-15]. That is why interventional treatment remains the recommended reperfusion strategy in current guidelines in patients with AMI and COVID-19 in the absence of contraindications. However, due to organizational changes in health-care and pre-triage screening for COVID-19 infection

забавяне до 60 минути, като времето от поставянето на диагнозата до реперфузията не бива да надхвърля 120 минути [16, 24].

Цел

Да се оцени влиянието на COVID-19 пандемията върху честотата и прогнозата на ОМИ при пациенти, хоспитализирани в Интензивно отделение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направихме ретроспективен анализ на последователни пациенти, хоспитализирани в Отделение по спешна кардиология на МБАЛ „Национална кардиологична болница“ с ОМИ (със и без ST-елевация – STEMI и NSTEMI) през два периода – обявеното в Република България извънредно положение (от 13 март до 13 май 2020 г.) и една от вълните на пандемията (от 1 ноември 2020 до 1 февруари 2021 г.). Като контролна група използвахме пациенти с ОМИ, лекувани през периода 13 март-13 май 2019 г., когато нямаше регистриран случай на COVID-19 в световен мащаб. Пациентите от втория изследван период допълнително разделихме на две групи – с активна или преживяна в рамките на последните 3 месеца COVID-19 инфекция (COVID-19 положителни) и без COVID-19 инфекция (COVID-19 отрицателни). В проучването са включени само пациенти с миокарден инфаркт, дължащ се атеротромботична коронарна артериална болест, обикновено усложнена с руптура или ерозия на плака (МИ тип 1). Диагнозата при всички е поставена в съответствие с актуалната към момента дефиниция на МИ и изисква наличие на повишен тропонин и поне едно от следните условия: симптоми на миокардна исхемия, нови исхемични ЕКГ промени, развитие на патологичен Q-зъбец, образни данни за загуба на витален миокард или нови сегментни нарушения в кинетиката, отговарящи на исхемична етиология, и/или идентифициране на коронарна тромбоза на ангиография или аутопсия [17]. Изключени са пациентите с МИ тип 2, дължащ се на несъответствие между кислородни нужди и кислородна доставка, МИ тип 4 и 5, свързани с перкутанна коронарна интервенция или аортокоронарен байпас, както и емболичен инфаркт. За пациентите със STEMI са изчислени показателите „забавяне на пациента“ – времето от началото на оплакванията до приемането в болницата, и „забавяне на системата“ – времето от приемането до инвазивното изследване. Лечението в рамките на болничния престой е проведено съгласно утвърдените протоколи в болничното заведение, които са базирани на съвременните препоръки за лечение на STEMI и NSTEMI [18, 19]. Протоколът

a delay up to 60 minutes is acceptable but time from diagnosis to reperfusion therapy should not exceed 120 minutes [16, 24].

AIM

To assess the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence and prognosis of AMI in patients admitted to Intensive care unit.

MATERIAL AND METHODS

We performed a retrospective analysis of consecutive patients admitted to Intensive Cardiac Care Unit of National Heart Hospital with acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction (STEMI and NSTEMI) during two time periods – the complete lockdown in Bulgaria (from March 13 to May 13, 2020) and one of the waves of the pandemic (from November 1 to February 1, 2021). As a control group we used patients with AMI, admitted from March 13 to May 13, 2019, when there was no recorded case of COVID-19 worldwide. The patients from the second time period were additionally stratified according to their COVID-19 status – with active or recent (within the last 3 months) COVID-19 infection (COVID-19 positive) and without COVID-19 infection (COVID-19 negative). Our study included only patients with AMI caused by atherothrombotic coronary artery disease and precipitated by plaque rupture or erosion (type 1 MI). In all patients the diagnosis was established in accordance with the current definition of AMI and required presence of elevated troponin values and at least one of the following: symptoms of myocardial ischemia, new ischemic ECG changes, development of pathological Q-waves, imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormalities in a pattern consistent with an ischemic etiology, and/or identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy [17]. Patients with type 2 MI caused by mismatch between oxygen supply and demand, type 4 and 5 MIs associated with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting and embolic AMI were excluded. For patients presenting with STEMI, we calculated “patient delay” defined as time from symptom onset to hospital admission, and “system delay” defined as time from hospital admission to coronary angiography. Treatment during the hospital stay was carried out according to the established

при приемането включва снемане на анамнеза и статус, както и провеждане на набор от задължителни лабораторни и инструментални изследвания (ЕКГ и трансторакална ехокардиография). Времето рамка за насочване за инвазивно изследване (селективна коронарна ангиография, СКАГ) със или без последващо интервенционално лечение (перкутанна коронарна интервенция, ПКИ) се определя от лекуващия лекар в зависимост от типа остър коронарен синдром и рисковия профил на пациента. При STEMI протоколът предвижда провеждане на спешна СКАГ и ПКИ. При NSTEMI при всички пациенти се започва оптимална медикаментозна терапия, след което на базата на наличието или липсата на критерии за висок риск пациентите се насочват за СКАГ и ПКИ в рамките на 2 часа (незабавна инвазивна стратегия) или 24 часа (ранна инвазивна стратегия) [18, 19]. Изборът на антиагрегант се прави от приемащия кардиолог, като се вземат предвид международните препоръки и индивидуалните характеристики на всеки пациент, вкл. наличието на противопоказания. Изборът на метод за реваскуларизация се прави след провеждане на диагностична СКАГ – при наличие на многоклонова коронарна болест, хемодинамично значими клапни лезии или механични усложнения пациентът се обсъжда от heart team, в който участват също интервенционален кардиолог и кардиохирург. При всички пациенти са изчислени скоростите GRACE, CRUSADE, SAPS II, APACHE II и SOFA чрез уеб базирани калкулатори. При пациентите от първия период преди приемането при всички е направен имунологичен тест за антитела IgM и IgG срещу SARS-CoV-2. През втория период при всички пациенти е изследван антигенен тест, а при някои и имунологичен тест за антитела IgM и IgG срещу SARS-CoV-2. При наличие на клинична суспекция или за потвърждаване на диагнозата и през двата периода е изследван и PCR тест от назофарингеален смив.

За статистическа обработка на данните е използвана програмата SPSS версия 19.0 (IBM, USA). За оценка на формата на разпределението е използван методът на Колмогоров-Смирнов. В зависимост на разпределението на количествените променливи резултатите са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение или медиана и интерквартилен обхват. Категорийните променливи са представени като абсолютен брой и относителен дял (%). За сравняване на средни стойности/медиана при несвързани извадки са използвани t-тест и тест на Ман-Уитни, в зависимост от формата на разпределението. 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%.

hospital algorithms which are based on current guidelines for management of STEMI and NSTEMI [18, 19]. The algorithm on admission includes medical history, physical status and a number of laboratory and instrumental examinations such as ECG and echocardiography. The time frame for referral for invasive coronary angiography (ICA) with or without interventional treatment (percutaneous coronary intervention, PCI) is determined by the attending cardiologist depending on the type of acute coronary syndrome and the risk profile. According to the algorithm patients with STEMI should proceed to emergency ICA and PCI. In case of NSTEMI optimal medical therapy is initiated in all patients and depending on the presence of high-risk criteria they undergo ICA and PCI within 2 (immediate invasive strategy) or 24 hours (early invasive strategy) [18, 19]. The choice of second antiplatelet agent is left to the discretion of the attending cardiologist taking into account the available evidence and certain patient characteristics including the presence of contraindications. The type of revascularization method is chosen after the ICA – in case of multivessel disease, significant valvular lesions or mechanical complications the decision is made by a heart team which also includes an interventional cardiologist and a cardiac surgeon. In all patients GRACE, CRUSADE, SAPS II, APACHE II and SOFA scores were calculated by using web-based calculators. All patients from the first period were tested for SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies before admission. During the second period all patients underwent rapid antigen testing for SARS-CoV-2 and some of them were also tested for IgM and IgG antibodies. In suspected cases of COVID-19 and for confirming the diagnosis nasopharyngeal swab PCR testing was performed.

Statistical analysis was performed with SPSS version 19.0 statistic software package (IBM, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to check if data was normally distributed. Depending on the distribution of the quantitative variables the results are presented as mean \pm standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages (%). Mean/median values were compared by independent samples T-test and Mann-Whitney test, depending on the shape of distribution. All reported P-values are two-tailed. A P-value less than 0,05 was considered significant.

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени 52-ма последователни пациенти с ОМИ от първия изследван период (обявеното извънредно положение от 13 март до 13 май 2020 г.) и 83-ма пациенти от втория период (една от вълните на пандемията от 1 ноември 2020 до 1 февруари 2021 г.). Те са сравнени с контролна група от 66 пациенти с ОМИ, лекувани през периода 13 март–13 май 2019 г., когато нямаше регистриран случаи на COVID-19. При нито един пациент през първия период не беше установена инфекция със SARS-CoV-2, а през втория – при 21 пациенти, които са анализирани като отделна подгрупа.

През 2020 г. общият брой на пациентите с ОМИ намалява с 21% спрямо 2019 г. Същевременно се променя съотношението STEMI/NSTEMI, като намалението е за сметка на пациентите със STEMI (-32%), а тези с NSTEMI се увеличават със 71%. Сравнение между някои основни характеристики на пациентите и индексната им хоспитализация е представено в таблица 1.

Както е видно от табл. 1, не се установява значима разлика по отношение на рисковия профил и придружаващите заболявания. Променливите, чиито разлики между двете групи достигат статистическа значимост, са скоростите, показващи тежестта на състоянието на постъпилите болни – GRACE (144 ± 48 спрямо 121 ± 37 , $p < 0,002$), APACHE II [12 (IQR 5) спрямо 7 (IQR 5), $p = 0,0001$] и SOFA [3 (IQR 6) спрямо 1 (IQR 1), $p = 0,0001$], като стойностите им са достоверно по-високи през 2020 г. Наблюдава се и значима разлика в пропорцията на пациентите с прояви на остра застойна сърдечна недостатъчност при постъпването. Пациентите с Killip класове II и III са достоверно повече през 2020 г. (съответно 19 спрямо 6%, $p = 0,0314$ и 11 спрямо 2%, $p = 0,0427$). Това наблюдение се подкрепя и от достоверно по-честата употреба на бримков диуретик при кохортата от 2020 г. – 48 спрямо 38%, $p = 0,048$. При пациентите, които постъпват в кардиогенен шок или развиват такъв като усложнение на ОМИ в рамките на хоспитализацията, също се наблюдава тенденция за по-висока честота през 2020 г., която не достига статистическа значимост, вероятно поради малкия обем на извадката. Същата тенденция очаквано се установява и по отношение на употребата на катехоламини в тази подгрупа. Налице е тенденция за увеличаване на исхемичното време за сметка на забавянето на пациента – медиана 4 срещу 7 часа, но тази разлика също не достига статистическа значимост, няма разлика в забавянето от страна на системата. Няма разлика във фракцията на изтласкване изходно, както и в стойностите на високочувствителния тропонин. Не се установи

RESULTS

We included a total of 52 consecutive patients presenting with AMI during the first period (the complete lockdown from March 13 to May 13, 2020) and 83 patients during the second period (one of the waves of the pandemic from November 1 to February 1, 2021). The two groups were compared to a control group of 66 patients with AMI admitted between March 13 and May 13, 2019, when there was no recorded case of COVID-19 worldwide. None of the patients from the first period had concomitant COVID-19 infection, whereas 21 patients from the second period were diagnosed with COVID-19 and were analyzed as a separate subgroup.

In 2020 the total number of patients presenting with AMI decreased by 21% compared to 2019. The ratio STEMI/NSTEMI also decreased – the proportion of STEMI patients decreased by 32% and the proportion of NSTEMI patients increased by 71%. A comparison between patient characteristics and their index hospitalization is presented in table 1.

As shown in table 1, no significant difference was found in patients' risk profile and comorbidities. The scores for assessing disease severity were substantially higher in 2020 compared to 2019 – GRACE (144 ± 48 versus 121 ± 37 , $p < 0,002$), APACHE II (12 (IQR 5) versus 7 (IQR 5), $p = 0,0001$) and SOFA (3 (IQR 6) versus 1 (IQR 1), $p = 0,0001$). There were also more patients with signs of acute congestive heart failure at admission (Killip class II and III) in 2020 compared to 2019 (19 versus 6%, $p = 0,0314$ and 11 versus 2%, $p = 0,0427$ respectively). This observation is supported by the significantly more frequent use of loop diuretics in the 2020 cohort – 48 versus 38%, $p = 0,048$. Cardiogenic shock at admission or as a complication during the hospital stay tended to be more frequent in 2020, but without achieving statistical significance probably because of the small sample size. As expected, the same trend was observed for the use of catecholamines in this subgroup. There was also a trend towards increased ischemic time due to increased patient delay – 4 versus 7 hours, but this difference failed to reach statistical significance. No difference in system delay was found. There was also no significant difference in baseline ejection fraction and high-sensitive troponin values, as well as in mortality. Regarding

статистически значима разлика в смъртността в двете групи. Не установихме разлика и по отношение засягането на трите основни коронарни артерии (LAD, LCx и RCA) и съответните им клонове. Налице е тенденция за увеличаване на механичните усложнения, която не достига сигнификантност.

За втория изследван период болните са анализирани в три групи – контролна група от 2019 г., COVID-19 положителни и COVID-19 отрицателни. И в трите изследвани групи се наблюдава по-висок относителен дял на STEMI спрямо NSTEMI. Сравнение между някои основни характеристики на пациентите и индексната им хоспитализация е представено в таблица 2.

the infarct-related artery we didn't observe any difference in the involvement of LAD, LCx and RCA and their branches. There was a trend towards increased incidence of mechanical complications in 2020 not reaching statistical significance.

The patients from the second time period were divided into COVID-19 positive and COVID-19 negative group and were compared to a control group from 2019. In all three groups the proportion of patients with STEMI was higher compared to NSTEMI. A comparison between patient characteristics and their index hospitalization is presented in table 2.

Таблица 1. Сравнение на пациентите с ОМИ, хоспитализирани през 2019 и 2020 година

Table 1. Comparison between patients with AMI admitted in 2019 and 2020

Брой пациенти	Number of patients	2019	2020	p
		66	52	-
Вид инфаркт:	Type of AMI:			
– STEMI (n, %)	– STEMI (n, %)	59 (89%)	40 (77%)	NS
– NSTEMI (n, %)	– NSTEMI (n, %)	7 (11%)	12 (23%)	
Смъртност (n, %)	Mortality (n, %)	6 (9%)	3 (6%)	NS
Възраст (години)	Age (years)	64 ± 11	66 ± 13	NS
Женски пол (n, %)	Female gender (n, %)	19 (29%)	21 (40%)	NS
Рискови фактори и придружаващи заболявания // Risk factors and co-morbidities				
Артериална хипертония	Hypertension	55 (83%)	44 (85%)	NS
Захарен диабет:	Diabetes:			NS
– известен	– pre-existing	20 (30%)	17 (33%)	
– новоткрит	– newly diagnosed	3 (5%)	7 (14%)	
Дислипидемия	Dyslipidemia	60 (91%)	42 (81%)	NS
Тютюнопушене:	Smoking status:			NS
– настоящи пушачи	– current smoker	36 (55%)	28 (54%)	
– бивши пушачи	– ex-smoker	4 (6%)	6 (12%)	
Известна ИБС	History of coronary artery disease	16 (24%)	9 (17%)	NS
Известна СН	History of heart failure	9 (14%)	4 (8%)	NS
Предсърдно мъждене	Atrial fibrillation	5 (8%)	6 (12%)	NS
Мозъчно-съдова болест	Cerebrovascular disease	3 (5%)	6 (12%)	NS
Хронична обструктивна белодробна болест	Chronic obstructive pulmonary disease	9 (9%)	3 (6%)	NS
Индексна хоспитализация // Index hospitalization				
Забавяне на пациента (за STEMI, часове)*	Patient delay (STEMI only, hours)*	4 (IQR 14)	7 (IQR 16)	NS
Забавяне на системата (за STEMI, минути)*	System delay (STEMI only, minutes)*	60 (IQR 50)	60 (IQR 42,5)	NS
Болничен престой (дни)	Hospital stay (days)	6 ± 5	6 ± 3	NS
Killip клас при постъпването:	Killip class on admission:			(< 0.002)
– I	– I	59 (89%)	31 (60%)	0.0004
– II	– II	4 (6%)	10 (19%)	0.0314
– III	– III	1 (2%)	6 (11%)	0.0427
– IV	– IV	2 (3%)	5 (10%)	0.1170
Шоков индекс	Shock index (heart rate/systolic blood pressure)	0,5 (0,2)	0,6 (0,2)	NS
GRACE (точки)	GRACE (points)	121 ± 37	144 ± 48	< 0.002
CRUSADE (точки)*	CRUSADE (points)*	31 (IQR 24)	32 (IQR 22)	NS

Продължение на табл. 1 / Continuation of table 1

SAPS II (точки)*	SAPS II (points)*	23 (IQR 15)	21 (IQR 15)	NS
APACHE II (точки)*	APACHE II (points)*	7 (IQR 5)	12 (IQR 5)	0.0001
SOFA (точки)*	SOFA (points)*	1 (IQR 1)	3 (IQR 6)	0.0001
СКАГ (%)	Invasive coronary angiography (%)	97%	98%	NS
ПКИ (%)	Percutaneous coronary intervention (%)	89%	87%	NS
Таргетен съд (%): – LAD и клонове – LCx и клонове – RCA и клонове – друг/повече от един – неизвестен	Infarct-related artery (%): – LAD and branches – LCx and branches – RCA and branches – other/more than one target vessel – unknown	39% 17% 29% 11% 4%	33% 17% 36% 12% 2%	NS
Вътреболнични усложнения // Complications				
Кардиогенен шок	Cardiogenic shock	8 (12%)	11 (21%)	NS
Камерна тахикардия/камерно мъждене	Ventricular tachycardia/fibrillation	15 (23%)	10 (19%)	NS
Проводни нарушения	Conduction disturbances	15 (23%)	12 (23%)	NS
Механични усложнения – VSD/ руптура на свободната стена на ЛК	Mechanical complications – Ventricular septal defect/Left ventricular free wall rupture	0 (0%)	2 (4%)	NS
Апаратна вентилация	Mechanical ventilation	7 (11%)	4 (8%)	NS
Интрааортна балонна помпа	Intraaortic balloon pump	2 (3%)	0	NS
Инструментални и лабораторни изследвания // Instrumental and laboratory examinations				
Фракция на изтласкване изходно (%)*	Left ventricular ejection fraction at baseline (%)*	49 (IQR 15)	43 (IQR 15)	NS
Митрална регургитация ≥ 2 изходно (n, %)	Mitral regurgitation ≥ 2 at baseline (n, %)	18 (27%)	12 (23%)	NS
Високочувствителен тропонин I (hsTnI)*# – изходен(ng/l) – максимален(ng/l)	High-sensitive troponin I (hsTnI)*# – baseline (ng/l) – peak value (ng/l)	367 (IQR 2386) 24729 (IQR 24467)	455 (IQR 2699) 15975 (IQR 24735)	NS
CRP* (mg/l)	CRP* (mg/l)	2,5 (IQR 10,4)	6,5 (IQR 14,1)	NS
Гломерулна филтрация (MDRD) – изходна (ml/min/1,73 m ²) – минимална (ml/min/1,73 m ²)	Glomerular filtration rate (MDRD) – baseline (ml/min/1,73 m ²) – lowest value (ml/min/1,73 m ²)	69 ± 20 66 ± 21	66 ± 22 62 ± 22	NS
Кръвна захар (mmol/l)	Blood glucose (mmol/l)	8,7 ± 4,3	9,7 ± 5	NS
Хемоглобин (g/l)	Hemoglobin (g/l)	146,4 ± 15,7	146,6 ± 23,9	NS
Левкоцити (G/l)	White blood cells (G/l)	11,3 ± 4	11,4 ± 4,1	NS
Медикаментозна терапия // Drug therapy				
Ацетилсалицилова киселина	Acetylsalicylic acid	66 (100%)	51 (98%)	NS
Втори антиагрегант – клопидогрел – тикагрелор	Second antiplatelet agent – clopidogrel – ticagrelor	42 (64%) 22 (33%)	35 (67%) 12 (23%)	NS
Статин	Statin	66 (100%)	51 (98%)	NS
АСЕ инхибитор/АРБ	ACE-inhibitor/angiotensin-receptor blocker	49 (74%)	40 (77%)	NS
МРА	Mineralocorticoid receptor antagonist	15 (23%)	17 (33%)	NS
Бета-блокер	Beta-blocker	57 (86%)	45 (87%)	NS
Бримков диуретик	Loop diuretic	20 (30%)	25 (48%)	0.048
Катехоламини	Catecholamines	10 (15%)	12 (23%)	NS
Антиаритмик	Antiarrhythmic drugs	24 (36%)	13 (25%)	NS
Антибиотик	Antibiotic	25 (38%)	19 (37%)	NS

* = медиана; # = референтни стойности до 51,4 ng/l при жени и до 76,2 ng/l при мъже (99th perc)

* = median; # = reference values up to 51,4 ng/l in females and 76,2 ng/l in males (99th perc)

Таблица 2. Сравнение на 3 групи пациенти с ОМИ – група 1 (2019 г) и групите COVID-19 (+) (група 2) и COVID-19 (-) (група 3) от 2020-2021 г (P1 – сравнение между група 2019 г и COVID-19 (-) група, P2 – сравнение между група 2019 г и COVID-19 (+) група, P3 -сравнение между COVID-19 (+) и COVID-19 (-) група)

Table 2. Comparison between 3 groups of patients with AMI – group 1 (2019) and groups COVID-19 (+) and COVID-19 (-) (2020-2021) (P1 – comparison between 2019 group and group COVID-19 (-), P2 – comparison between 2019 group and group COVID-19 (+), P3 – comparison between COVID-19 (+) and COVID-19 (-) group)

Вариабилни	Variable	Групи пациенти // Patient groups			P value		
		Група 1 Group 1 2019 г.	Група 2 Group 2 COVID-19 (+)	Група 3 Group 1 COVID-19 (-)	P1 Gr. 1 vs. Gr. 3	P2 Gr. 1 vs. Gr. 2	P3 Gr. 2. vs. Gr. 3
Брой пациенти	Number of patients	66	21	62	-	-	-
Вид инфаркт – STEMI (n, %) – NSTEMI (n, %)	Type of AMI – STEMI (n, %) – NSTEMI (n, %)	59 (89%) 7 (11%)	16 (76,2%) 5 (23,8%)	50 (80,6%) 12 (19,4%)	NS	NS	NS
Смъртност (n, %)	Mortality (n, %)	6 (9%)	5 (23,8%)	6 (9,68%)	NS	0,0375	0,0545
Възраст (години)	Age (years)	64 ± 11	66 ± 12	65 ± 11	NS	NS	NS
Женски пол (n, %)	Female gender (n, %)	19 (29%)	6 (28,6%)	18 (29%)	NS	NS	NS
Рискови фактори и придружаващи заболявания // Risk factors and co-morbidities							
Артериална хипертония	Hypertension	55 (83%)	17 (81%)	57 (91,9%)	NS	NS	NS
Захарен диабет – известен – новооткрит	Diabetes – pre-existing – newly diagnosed	20 (30%) 3 (5%)	8 (38,1%) 1 (4,8%)	25 (40,3%) 6 (9,7%)	NS NS	NS NS	NS NS
Дислипидемия	Dyslipidemia	60 (91%)	21 (100%)	56 (90,3%)	NS	NS	NS
Тютюнопушене – настоящи пушачи – бивши пушачи	Smoking status – current smoker – ex-smoker	36 (55%) 4 (6%)	5 (23,8%) 1 (4,8%)	29 (46,8%) 6 (9,7%)	NS	NS	NS
Анамнеза за КАБ	History of CAD	16 (24%)	4 (19%)	14 (22,6%)	NS	NS	NS
Анамнеза за СН	History of HF	9 (14%)	0 (0%)	3 (4,8%)	0,04	0,04	NS
Предсърдно мъждене	Atrial fibrillation	5 (8%)	0 (0%)	3 (4,8%)	NS	NS	NS
МСБ	Cerebrovascular disease	3 (5%)	3 (14,3%)	10 (16,1%)	0,02	0,08	NS
ХОББ	COPD	9 (9%)	1 (4,8%)	7 (11,3%)	NS	NS	NS
Индексна хоспитализация // Index hospitalization							
Приети след 12-ия час от началото на STEMI	Admission ≥ 12 hours after STEMI onset	36%	25%	28%	NS	NS	NS
Забавяне на системата (за STEMI, минути)*	System delay (STEMI, minutes)*	60 (IQR 52,5)	90 (IQR 95)	100 (IQR 71,25)	0,0002	0,03	NS
Болничен престой (дни)	Hospital stay (days)	6 ± 5	9 ± 6	6 ± 3	NS	0,0126	0,0018
Killip клас при постъпването – I – II – III – IV	Killip class on admission – I – II – III – IV	59 (89%) 4 (6%) 1 (2%) 2 (3%)	9 (42,9%) 6 (28,6%) 3 (14,3%) 3 (14,3%)	41 (66,1%) 10 (16,1%) 5 (8,1%) 6 (9,7%)	0,011 0,04 0,05 0,05	< 0,0001 0,006 0,013 0,03	0,04 NS NS NS
Шоков индекс	Shock index	0,5 (± 0,2)	0,7 (± 0,1)	0,6 (± 0,2)	NS	NS	NS
GRACE (точки)	GRACE (points)	121 ± 37	133 ± 34	122 ± 36	NS	NS	NS
CRUSADE (точки)	CRUSADE (points)	32 ± 15	32 ± 10	38 ± 23	NS	NS	NS
SAPS II (точки)*	SAPS II (points)*	23 (IQR 15)	39 (IQR 4)	28 (IQR 1)	0,005	0,0001	0,0001
APACHE II (точки)*	APACHE II (points)*	12 (IQR 5)	18 (IQR 1)	15 (IQR 0,5)	0,0001	0,0001	0,0001
SOFA (точки)*	SOFA (points)*	3 (IQR 6)	10 (IQR 1)	8 (IQR 0,2)	0,0001	0,0001	0,0001
СКАГ (%)	ICA (%)	64 (97%)	21 (100%)	61 (98,4%)	NS	NS	NS
ПКИ (%)	PCI (%)	59 (89%)	16 (76,2%)	51 (82,3%)	NS	0,07	NS
Таргетен съд (%): – LAD и клонове – LCx и клонове – RCA и клонове – друг/> 1 съд – неизвестен	Infarct-related artery (%): – LAD and branches – LCx and branches – RCA and branches – other/ more than one – unknown	39% 17% 29% 11% 4%	24% 19% 29% 24% 5%	35% 13% 29% 18% 5%	NS	NS	NS
Усложнения в хода на МИ // Complications							
Кардиогенен шок	Cardiogenic shock	8 (12%)	6 (28,6%)	9 (14,5%)	NS	0,04	0,07
Камерна тахикардия/ камерно мъждене	Ventricular tachycardia/ fibrillation	15 (23%)	3 (14,3%)	8 (12,9%)	NS	NS	NS

Продължение на табл. 2 / Continuation of table 2

Проводни нарушения	Conduction disturbances	15 (23%)	5 (23,8%)	16 (25,8%)	NS	NS	NS
Механични усложнения	Mechanical complications	0 (%)	0 (0%)	1 (1,6%)	NS	NS	NS
Апаратна вентилация	Mechanical ventilation	7 (11%)	7 (33,3%)	3 (4,8%)	NS	0,009	0,0004
IABP	IABP	2 (3%)	1 (4,8%)	0 (0%)	NS	NS	NS
Инструментални и лабораторни изследвания // Instrumental and laboratory examinations							
ФИ изходно (%)*	LVEF baseline (%)*	49 (IQR 15)	47,7 (IQR 2,7)	44,4 (IQR1,2)	0,009	NS	<0,0001
Митрална регургитация ≥ 2 ст. изходно	Mitral regurgitation ≥ 2 at baseline	18 (27%)	4 (19,1%)	15 (24,1%)	NS	NS	NS
hsTnI*# – изходен	hsTnI*# – baseline	367 (IQR 2386)	5307 (IQR 2170)	4112 (IQR1065)	0,0001	0,0001	0,0006
– максимален	– peak value	24729 (IQR 24467)	18628 (IQR 3237)	17279 (IQR 1443)	NS	NS	NS
CRP изходно*	CRP at baseline*	2,5 (IQR 10,4)	63 (IQR 20,6)	28 (IQR 8,4)	0,0001	0,0001	0,0001
eGFR (ml/min/1,73m ²) – изходна	eGFR (ml/min/1,73m ²) – baseline	69 ± 20	63 ± 27	65 ± 26	NS	NS	NS
– минимална	– lowest value	66 ± 21	55 ± 28	61 ± 25	NS	0,03	NS
Кръвна захар	Blood glucose	8,7 ± 4,3	9,1 ± 2,7	10,1 ± 6,1	NS	NS	NS
Хемоглобин	Hemoglobin	146 ± 16	142 ± 24	147 ± 20	NS	NS	NS
Левкоцити	White blood cells	11,3 ± 4,0	10,8 ± 4	11,1 ± 3,9	NS	NS	NS
Медикаментозна терапия по време на болничния престой // Drug therapy							
Ацетилсалицилова киселина	Acetylsalicylic acid	66 (100%)	21 (100%)	60 (96,8%)	NS	NS	NS
Втори антиагрегант – клопидогрел	Second antiplatelet agent – clopidogrel	42 (64%)	14 (66,7%)	29 (46,8%)	0,03	NS	0,06
– тикагрелор	– ticagrelor	22 (33%)	3 (14,3%)	7 (11,3%)	NS	NS	NS
– празугрел	– prasugrel	0 (0%)	3 (14,3%)	18 (29,0%)	NS	NS	NS
Статин	Statin	66 (100%)	21 (100%)	58 (93,5%)	NS	NS	NS
АСЕ инхибитор/АРБ	ACE-inhibitor/ARB	49 (74%)	12 (57,1%)	40 (64,5%)	NS	0,07	NS
МРА	MRA	15 (23%)	5 (23,8%)	17 (27,4%)	NS	NS	NS
Бета-блокер	Beta-bloker	57 (86%)	14 (66,7%)	47 (75,8%)	NS	0,03	NS
Бримков диуретик	Loop diuretic	20 (30%)	9 (42,9%)	22 (35,5%)	NS	NS	NS
Катехоламини	Catecholamines	10 (15%)	6 (28,6%)	12 (19,4%)	NS	0,08	NS
Антиаритмик	Antiarrhythmic drugs	24 (36%)	7 (33,3%)	12 (19,4%)	0,02	NS	NS
Антибиотик	Antibiotic	25 (38%)	19(90,5%)	27 (43,5%)	NS	0,0001	0,0002

* = медиана; # = референтни стойности до 51,4 ng/l при жени и до 76,2 ng/l при мъже (99th perc)

* = median; # = reference values up to 51,4 ng/l in females and 76,2 ng/l in males (99th perc)

Установихме сигнификантно по-висока честота на пациентите с известна СН в контролната група от 2019 г. при сравняване с група 2 (24% спрямо 0%, $p = 0,04$) и група 3 (24% спрямо 4,8%, $p = 0,04$). Достоверно по-висока честота на придружаващата мозъчносъдова болест (МСБ) се наблюдава в група 3 спрямо група 1 (5% спрямо 16,1%, $p = 0,02$), а в група 2 спрямо група 1 се установява такава тенденция (5% спрямо 14,3%, $p = 0,08$). Голяма част от пациентите със STEMI постъпват след 12-ия час от началото на симптоматиката, като пандемията не влияе върху това забавяне – не се намират разлики в трите изследвани групи (36% в контролната група, 25% в група 2, 28% в група 3, $p = NS$ за всички сравнения). Отчетохме сигнификантно нарастване в забавянето от страна на системата и в двете изследвани групи през периода 2020-2021 г. спрямо контролната гру-

We found a significantly higher proportion of patients with a history of HF in the control group from 2019 compared to group 2 (24% versus 0%, $p = 0,04$) and group 3 (24% versus 4,8%, $p = 0,04$). Significantly higher incidence of concomitant cerebrovascular disease in group 3 compared to group 1 (5% versus 16,1%, $p = 0,02$) and a similar trend in group 2 compared to group 1 (5% versus 14,3%, $p = 0,08$) was observed. A large proportion of patients with STEMI were admitted more than 12 hours after symptom onset and this delay was not affected by the pandemic – no difference was found between the 3 groups (36% in the control group, 25% in group 2 and 28% in group 3, $p = NS$ for all comparisons). We found a significant increase in system delay in

па от 2019 г. – 60 min (IQR 52,5) за 2019 г. спрямо 100 min (IQR 71,25) при COVID-19 отрицателните ($p = 0,0002$) и 90 min (IQR 95) при COVID-19 положителните ($p = 0,03$). Сигнификантно по-високи стойности на изходния високочувствителен тропонин се наблюдават по време на COVID-19 пандемията с най-високи стойности в групата на COVID-19 положителните пациенти. Няма разлика обаче в максималния ензимен излив в трите изследвани групи. По време на пандемията повече болни с МИ постъпват с прояви на СН (Killip клас > I). Увеличението е по-изразено за пациентите със съпътстваща COVID-19 инфекция – без прояви на СН са съответно 89% в контролната група, 42,9% от COVID-19 положителните и 66,1% от COVID-19 отрицателните, като всички разлики са статистически значими. Наблюдава се значимо по-висока честота на кардиогенния шок както при постъпването, така и като усложнение в хода на болничния престой в рамките на COVID-19 положителните спрямо изследваните пациенти за 2019 г и COVID-19 отрицателните (съответно 14,3% спрямо 3%, $p = 0,03$ и 28,6% спрямо 12% с $p = 0,04$). Не се установява разлика в други усложнения на МИ като животозастрашаващи камерни аритмии, проводни нарушения и механични усложнения. Други променливи, чиито разлики между изследваните групи достигат статистическа значимост, са скоростите, показващи тежестта на състоянието (SAPS II, APACHE II, SOFA), които са достоверно по-високи за периода 2020-2021 г. Значима разлика се установи и при сравняване между двете групи от 2020-2021 г. в полза на групата на COVID-19 положителните. Сигнификантно по-високи са стойностите на CRP по време на COVID-19 пандемията, като очаквано те са най-високи при COVID-19 положителните пациенти – съответно 2,5 (IQR 10,4) в контролната група, 28 (IQR 8,4) при COVID-19 отрицателните и 63 (IQR 20,6) при COVID-19 положителните. При тях се наблюдава и значимо влошаване на бъбречната функция в хода на ОМИ – 55 ± 28 ml/min/1,73 m² спрямо 66 ± 21 ml/min/1,73 m², $p = 0,03$.

При почти всички пациенти от настоящия анализ е проведена СКАГ, без достоверни разлики между отделните групи. При сравняване на контролната група и групата с COVID-19 инфекция обаче се установява тенденция за по-ниска честота на ПКИ при последните – 89% спрямо 76,2%, $p = 0,07$. Не се установява разлика по отношение на виновния коронарен съд (LAD, LCx или RCA). По отношение на антиагрегантната терапия при постъпването всички пациенти са получили стандартна терапия с ацетилсалицилова киселина. Установихме тенденция за предпочитание към клопидогрел като втори антиагрегант в групата на COVID-19 положителните спрямо COVID-19 отрицателните пациенти (66,7% спрямо 46,8%, $p = 0,06$).

both groups from 2020-2021 compared to the control group from 2019 – 60 minutes (IQR 52,5) in 2019 versus 90 minutes (IQR 95) in group 2 ($p = 0,03$) and 100 minutes (IQR 71,25) in group 3 ($p = 0,0002$). High-sensitive troponin values at baseline were higher during the COVID-19 pandemic with highest values in the COVID-19 positive patients. However, no difference was observed in peak troponin values in the three studied groups. During the pandemic substantially more patients with AMI had signs of heart failure at admission (Killip class > I) especially in case of concomitant COVID-19 infection – in the control group 89% had no signs of heart failure, 42,9% in the COVID-19 positive group and 66,1% in the COVID-19 negative group. Cardiogenic shock at admission or as a complication during the hospital stay was more frequent in the COVID-19 positive group compared to the control group and the COVID-19 negative group (14,3% versus 3%, $p = 0,03$ and 28,6% versus 12%, $p = 0,04$ respectively). No difference was found in other complications of AMI such as life-threatening arrhythmias, conduction disturbances and mechanical complications. The scores for assessing disease severity (SAPS II, APACHE II, SOFA) were significantly higher in 2020-2021, being highest in the COVID-19 positive group. Significantly higher values of CRP were observed during the COVID-19 pandemic and as expected, they were highest in the COVID-19 positive patients – 2,5 (IQR 10,4) in the control group, 28 (IQR 8,4) in the COVID-19 negative group and 63 (IQR 20,6) in the COVID-19 positive group. The latter also had a significant worsening of renal function in the course of AMI – $GFR 55 \pm 28$ ml/min/1,73 m² compared to 66 ± 21 ml/min/1,73 m² at baseline ($p = 0,03$).

Almost all patients underwent ICA with no significant between-group difference. There was a trend towards lower rate of PCI in the COVID-19 positive group compared to the control group – 76,2% versus 89%, $p = 0,07$. Regarding the infarct-related artery we didn't observe any difference in the involvement of LAD, LCx and RCA and their branches. Initially all patients received standard loading dose of acetylsalicylic acid. In the present analysis we found a trend in favor of clopidogrel as a second antiplatelet agent in the COVID-19 positive group compared to the COVID-19 negative group (66,7% versus 46,8%, $p = 0,06$). The difference was significant when comparing the COVID-19 negative group to the control

Тази разлика достига статистическа сигнификантност при сравнение на болните от 2019 г. с COVID-19 отрицателните (64% спрямо 46,8%, $p = 0,03$), като при вторите по-често е бил избран втори антиагрегант, различен от клопидогрел. В съответствие с по-високата честота на кардиогенния шок при COVID-19 положителните пациенти при тях се наблюдава тенденция за по-често прилагане на катехоламини спрямо пациентите от 2019 г. (28,6% спрямо 15%, $p = 0,08$), както и по-ограничена употреба на бета-блокери (66,7% спрямо 86%, $p = 0,03$) и тенденция за по-ограничено прилагане на ACE инхибитори/ангиотензин-рецепторни блокери (57,1% спрямо 74%, $p = 0,07$). При COVID-19 положителните болни очаквано по-често се прилага антибиотично лечение (съответно 90,5% спрямо 38% при пациентите от 2019 г., $p = 0,0001$ и 90,5% спрямо 43,5% при COVID-19 отрицателните пациенти с $p = 0,0002$). Налице е значително по-висока вътреболничната смъртност в групата на COVID-19 положителните спрямо контролната група от 2019 г. (23,8% спрямо 9%, $p = 0,0375$). При сравняване на двете групи от 2020-2021 г. разлика обективно се наблюдава, но тя е на границата на статистическата значимост (23,8% при COVID-19 положителните спрямо 9,68% при COVID-19 отрицателните, $p = 0,0545$). Това вероятно се дължи на малката анализирана група с комбинация от ОМИ и COVID-19 инфекция. Очаквано по-висока е честотата на необходимост от апаратна вентилация при COVID-19 положителните болни, сравнени както с пациентите от 2019 г. (33,3% спрямо 11%, $p = 0,009$), така и с COVID-19 отрицателните за същия период (33,3% спрямо 4,8%, $p = 0,0004$). Сигнификантно по-дълъг е болничният престой при COVID-19 положителните пациенти в сравнение с контролната група (9 ± 6 дни спрямо 6 ± 5 дни, $p = 0,00126$) и COVID-19 отрицателната група (9 ± 6 дни с 6 ± 3 дни, $p = 0,0018$).

ОБСЪЖДАНЕ

Представените данни от МБАЛ „Национална кардиологична болница“ от два последователни етапа на COVID-19 пандемията добре илюстрират индиректните и директните й ефекти върху честотата и прогнозата на ОМИ и са в съответствие с публикуваните данни от целия свят. Намаляването на хоспитализираните пациенти със STEMI по време на извънредната епидемична обстановка в страната, свързана с разпространението на вируса SARS-CoV-2, съответства напълно на наблюденията от други държави в началото на пандемията [1-6]. Както вече беше споменато, през този период отчетохме статистически значимо увеличаване на скоростите GRACE, APACHE II и SOFA, които служат за оценка на тежестта на състоянието и риска от вътреболнична смъртност. Установихме и увеличи-

group from 2019 (46,8% versus 64% respectively, $p = 0,03$). In line with the higher incidence of cardiogenic shock in COVID-19 positive patients we observed a trend towards more frequent use of catecholamines (28,6% versus 15%, $p = 0,08$) and less frequent use of beta-blockers (66,7% versus 86%, $p = 0,03$) and ACE-inhibitors/angiotensin-receptor blockers (57,1% versus 74%, $p = 0,07$) in this group when compared to the control group. As expected, concomitant COVID-19 infection was associated with more frequent antibiotic use (90,5% versus 38% in the control group, $p = 0,0001$ and 90,5% versus 43,5% in COVID-19 negative patients, $p = 0,0002$). In-hospital mortality was significantly higher in the COVID-19 positive group compared to the control group from 2019 (23,8% versus 9%, $p = 0,0375$). When comparing the two groups from the period 2020-2021, although there was a difference in mortality, it remained marginally significant (23,8% in COVID-19 positive versus 9,68% in COVID-19 negative patients, $p = 0,0545$), probably due to the small number of patients with AMI and concomitant COVID-19 infection. Not unexpectedly mechanical ventilation was needed more often in patients with COVID-19 than in patients from 2019 (33,3% versus 11%, $p = 0,009$) and COVID-19 negative patients from the same period (33,3% versus 4,8%, $p = 0,0004$). Hospital stay was longer in the COVID-19 positive group compared to the control group (9 ± 6 days versus 6 ± 5 days, $p = 0,00126$) and the COVID-19 negative group (9 ± 6 days versus 6 ± 3 days, $p = 0,0018$).

DISCUSSION

The reported data from National Heart Hospital covering two stages of the COVID-19 pandemic very well illustrate its indirect and direct effects on the incidence and prognosis of AMI and are in accordance with the published data from across the world. The reduction in the number of hospital admissions for STEMI during the lockdown in Bulgaria related to the spread of SARS-CoV-2 corresponds to observations from other countries from the early stages of the pandemic [1-6]. During this period we found a significant increase in the scores used for assessment of disease severity and risk of in-hospital mortality (GRACE, APACHE II and SOFA), and the proportion of patients with signs of acute con-

ване на пропорцията пациенти с прояви на остра застойна сърдечна недостатъчност при приемането. Наблюдаваните разлики обаче изглежда не са за сметка на по-дълго исхемично време (поради по-късно представяне на пациентите в болница и/или по-голямо забавяне във времето до осъществяване на инвазивното изследване и евентуално реперфузия) или по-голям инфаркт (оценен чрез фракцията на изтласкването изходно и стойностите на тропонина), които потенциално биха могли да обяснят по-честото развитие на сърдечна недостатъчност във втората група. Възможно е да е налице допълнителен фактор, утежняващ състоянието на пациентите през 2020 г., който обаче не се открива в настоящия анализ и изглежда не влошава прогнозата на пациентите във вътреболничната фаза. Интересно наблюдение на нашето проучване е, че въпреки наличното намаляване на броя на хоспитализираните пациенти с ОМИ, не се наблюдава статистически значимо увеличение на смъртността и честотата на вътреболничните усложнения. Изключение правят кардиогенният шок при постъпването или като усложнение в рамките на болничния престой и механичните усложнения – при тях се установява тенденция за увеличаване през 2020 г., но тя не достига статистическа значимост. Също така няма значима разлика в рисковия профил на пациентите и придружаващите им заболявания.

През втория изследван период, който съответства на една от вълните на пандемията, се запазва по-големият относителен дял на пациентите със STEMI в сравнение с NSTEMI. Този резултат се потвърждава от повечето проучвания в световен мащаб [20-22]. По отношение на профила на пациентите с ОМИ в предпандемичния и пандемичния период много от публикувани данни не установяват разлики [21, 23], докато в нашите резултати отчитаме по-висока честотата на предшествващата СН в предпандемичната група и на МСБ в пандемичната група без доказан COVID-19. По време на пандемията регистрирахме удължаване на времето от приема в болницата до провеждането на ПКИ, независимо от наличието на COVID-19 инфекция. Това забавяне може да се обясни с промените в организацията на болничната система и задължителния триаж за COVID-19. За нашата група допълнителното забавяне е 30-40 минути и е в рамките на допустимото според препоръките на Европейското кардиологично дружество за лечение на сърдечно-съдови заболявания в условията на пандемия – до 60 минути и не повече от 120 минути общо от поставянето на диагнозата до реперфузията [24]. Това забавяне на фона на високия дял пациенти, които постъпват в болница след 12-ия час от началото на симптоматиката, допринася повечето да идват с прояви на СН, в

gestive heart failure at admission. However, the observed differences do not appear to be a result of longer ischemic time (due to later presentation of patients and/or greater delay to invasive coronary angiography and reperfusion) or larger infarction size (assessed by baseline left ventricular ejection fraction and troponin values), which could potentially have explained the higher incidence of heart failure in this group of patients. We cannot exclude the presence of an additional confounding factor which could not be identified in the present analysis but does not seem to affect the overall prognosis. Interestingly in spite of the observed reduction in the number of patients admitted with AMI, hospital mortality and complication rates were not increased. The only exceptions are cardiogenic shock (at admission or as a complication during the hospital stay) and mechanical complications – their rates tend to be higher in 2020 but without reaching statistical significance. There was also no significant difference in patients' risk profile and comorbidities.

During the second time period which corresponds to one of the waves of the pandemic the proportion of STEMI patients remained larger compared to NSTEMI. This result is supported by most published data worldwide [20-22]. Regarding the risk profile of AMI patients before and during the pandemic, most of the studies do not report any difference [21, 23], whereas we found a significantly higher proportion of patients with a history of heart failure in the control group from 2019 and a higher incidence of concomitant cerebrovascular disease in the COVID-19 negative group. During the pandemic the time from hospital admission to coronary angiography (system delay) was increased in all patients regardless of whether they had a concomitant COVID-19 infection. This delay is due to organizational changes in healthcare and pre-triage screening for COVID-19 infection and was 30-40 minutes in our study. According to the ESC guidance for the management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic an additional delay up to 60 minutes is acceptable but time from diagnosis to reperfusion therapy should not exceed 120 minutes [24]. This delay and the large proportion of patients admitted more than 12 hours after the onset of symptoms accounts for the high incidence of heart failure at admission assessed by higher Killip class,

по-тежко състояние, оценено на базата на по-висок Killip клас и по-високи скорове (SAPS II, APACHE II и SOFA), и с по-високи изходни стойности на маркерите за миокардна некроза (тропонин), а в групата без COVID-19 и с достоверно по-ниска фракция на изтласкване на лявата камера. Интересен факт е, че забавянето от страна на пациента не се променя въпреки пандемията – в изследваната група делът на пациентите, които идват след 12-ия час от началото на симптоматиката, е еднакво висок. Важно е да се отбележи, че въпреки по-голямата честота на СН по време на пандемията, включително кардиогенен шок при постъпването или в хода на хоспитализацията, смъртността при пациентите без COVID-19 е сравнима с контролната група от 2019 г.

При пациентите с доказан SARS-CoV-2 вътреболничната смъртност е достоверно по-висока, вероятно за сметка на увеличената честота на кардиогенния шок и необходимостта от апаратната вентилация. Подобно на нашите резултати De Rosa и кол.[1] установяват, че вътреболничната смъртност от STEMI се е увеличила до 14% по време на пандемията през 2020 г. в сравнение с 4% в същия период на 2019 г., а вътреболничните усложнения (кардиогенен шок, животозастрашаващи аритмии, сърдечна руптура и високостепенна митрална регургитация) – до 19% спрямо 10% през предходната година. Може да се спекулира, че COVID-19 инфекцията сама по себе си влошава прогнозата посредством патофизиологични механизми, различни от дихателната недостатъчност, сред които промени в механизмите и склонността към тромбообразуване [25]. Други възможни медиатори на увеличената смъртност са отклонения от стандартните протоколи и забавяне в лечението поради необходимост от първоначално изключване на COVID-19 [26]. Вероятно поради хемодинамична нестабилност и по-тежко общо състояние на пациентите с придружаваща COVID-19 инфекция при тях по-често са прилагани катехоламини и по-рядко бета-блокери и ACE инхибитори/ангиотензин-рецепторни блокери в сравнение с другите групи. При COVID-19 положителните пациенти очаквано се наблюдава и значително удължаване на болничния престой, както и увеличена честота на антибиотично лечение.

Насоките ясно показват, че първичната ПКИ и по време на пандемията остава предпочитано лечение за пациентите със STEMI в рамките на посочените времеви интервали [16, 24]. В съответствие с препоръките при почти всички пациенти от настоящия анализ е проведена СКАГ и при подходяща коронарна анатомия ПКИ. В групата с COVID-19 инфекция установихме тенденция за по-ограничено прилагане на ПКИ, което вероятно може да се обясни с липса на таргетна лезия

higher clinical scores for disease severity (SAPS II, APACHE II and SOFA) and higher baseline troponin values. In the COVID-19 negative group patients also had significantly lower baseline left ventricular ejection fraction. Interestingly, in spite of the pandemic, patient delay remained unchanged – the proportion of patients admitted more than 12 hours after symptom onset was similar. It must be noted that despite the higher incidence of heart failure during the pandemic, including cardiogenic shock at admission or as a complication during the hospital stay, AMI patients without COVID-19 had similar mortality to the control group from 2019.

Patients with concomitant COVID-19 infection had significantly higher mortality probably due to increased rate of cardiogenic shock and need for mechanical ventilation. Similar to our results De Rosa et al. [1] reported increased in-hospital mortality in STEMI patients up to 14% during the pandemic in 2020 compared to only 4% during the same period in 2019. In-hospital complication rate (cardiogenic shock, life-threatening arrhythmias, myocardial rupture and severe mitral regurgitation) was also increased – 19 versus 10% in the previous year. It might be suggested that concomitant COVID-19 infection carries a worse prognosis by itself due to pathophysiological mechanisms not related to respiratory failure but rather to coagulation abnormalities and hypercoagulability [25]. Other possible mediators of increased mortality are deviations from evidence-based protocols and delayed treatment due to pre-triage screening for COVID-19 infection [26]. Probably due to hemodynamic instability and critical clinical condition concomitant COVID-19 infection was associated with increased use of catecholamines and decreased use of beta-blockers and ACE-inhibitors/angiotensin-receptor blockers. Not unexpectedly in the group of COVID-19 positive patients the hospital stay was longer and antibiotics were used significantly more often.

According to current guidelines during the COVID-19 pandemic primary PCI within the recommended time limits remains the treatment of choice for patients with STEMI [16, 24]. In accordance with the recommendations almost all patients from the present analysis underwent ICA and PCI when ap-

или с наличие на комплексна коронарна анатомия, изискваща хирургична реваскуларизация. По отношение на избора на втори антиагрегант през втория изследван период се наблюдава достоверно увеличаване на употребата на новите по-мощни P2Y12-блокери (празугрел или тикагрелор), което е свързано с широкото им навлизане в практиката и подобренията им достъпност. При COVID-19 инфекция обаче клопидогрел остава предпочитан медикамент. Вероятни причини за това са коморбидността и тежкото състояние на пациентите, приложението на кортикостероиди, необходимостта от продължително съпътстващо антикоагулантно лечение в терапевтични дози и повишеният от това риск от кървене въпреки увеличената склонност към тромбообразуване, характерна за заболяването. Допълнително съображение при избора на антиагрегантна терапия може да е рискът за възникване на лекарствени взаимодействия с някои медикаменти, използвани в лечението на COVID-19.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Основното ограничение на настоящия анализ е, че са включени сравнително малък брой пациенти, лекувани в едно единствено лечебно заведение. Вероятно затова някои от наблюдаваните разлики не достигат статистическа значимост, макар че такава обективно се наблюдава. Също така е възможно някои от наблюденията, като установеното намаляване на броя на хоспитализираните болни през първия анализиран период, да са случайни и да не се дължат на епидемиологичната ситуация. Освен това беше невъзможно да се оцени дали има паралелно увеличаване на случаите на извънболничен сърдечен арест, които биха могли да се дължат на ОМИ при пациенти, които се страхуват да потърсят медицинска помощ поради риска за заразяване с коронавирус. Смятаме, че за преодоляване на посочените ограничения и добиване на цялостна представа за влиянието на пандемичната обстановка е уместно създаване на единен регистър с данни от всички болнични заведения. Като силна страна на настоящото проследяване трябва да се посочи включването на поредни пациенти с доказана диагноза ОМИ, които са лекувани съгласно утвърден и унифициран вътреболничен протокол дори при наличие на активна COVID-19 инфекция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените резултати са в съответствие с докладваните в литературата данни за индиректните и директните ефекти на COVID-19 пандемията върху честотата и прогнозата на пациентите с ОМИ.

appropriate. In the COVID-19 positive group we found a trend towards lower rate of PCI probably due to lack of target lesion or complex coronary anatomy, amenable to coronary artery bypass grafting. Regarding the choice of a second antiplatelet agent during the second time period we observed increased use of the novel more potent P2Y12-inhibitors prasugrel and ticagrelor as a result of their widespread use in clinical practice and improved availability in the last few years. In the COVID-19 positive group there was a trend in favor of clopidogrel as a second antiplatelet agent probably because of comorbidity and hemodynamic compromise, concomitant use of corticosteroids and need for therapeutic anticoagulation, resulting in increased bleeding risk in spite of COVID-19 induced hypercoagulability. An additional consideration regarding the choice of antiplatelet therapy in case of active COVID-19 infection might have been the risk for drug-drug interactions.

LIMITATIONS

The main limitation of the present study is the inclusion of a relatively small number of patients admitted to a single center. Probably this is the reason why some of the observed differences did not reach statistical significance. It is also possible that some of the observations such as the reduction of hospital admissions during the first period were not caused by the pandemic, but were rather a matter of chance. Another limitation is that it was impossible to detect a potential increase in out-of-hospital cardiac arrests which could be attributed to patients with AMI who were reluctant to seek help due to the risk of contracting coronavirus. In our opinion, the only way to overcome these limitations and get the full picture of the impact of the pandemic is a single register with data from all hospitals. The main strength of the present analysis is the inclusion of consecutive patients with definite AMI who were managed according to a well-established and unified hospital algorithm even in the presence of an active COVID-19 infection.

CONCLUSION

Our results support the published data regarding the indirect and direct effects of the COVID-19 pandemic on the incidence and prognosis of AMI. During

По време на извънредното положение отчетохме намаляване на броя пациенти, хоспитализирани с ОМИ, както и увеличаване на честотата на острата застойна сърдечна недостатъчност без увеличаване на смъртността. По време на една от вълните на COVID-19 пандемията установихме достоверно увеличаване на забавянето от страна на системата, макар и в допустимите граници до 120 минути, както и на тежестта на състоянието на всички пациенти с ОМИ. Освен това наличието на COVID-19 инфекция се свързва с увеличена вътреболничната смъртност за сметка на увеличена честота на кардиогенния шок и необходимостта от апаратна вентилация.

the complete lockdown there was a reduction in the number of patients admitted with AMI, higher incidence of acute congestive heart failure and similar mortality. During one of the waves of the pandemic we found a significant increase in system delay, not exceeding the recommended time frame of 120 minutes, and in disease severity in all patients with AMI. Concomitant COVID-19 infection was associated with higher in-hospital mortality due to increased incidence of cardiogenic shock and need for mechanical ventilation.

Не е деклариран конфликт на интереси

No conflict of interest was declared

Библиография // References

1. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020; 0: 1-6.
2. Reduced rate of hospital admissions for ACS during COVID-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med* 2020; 383: 88-89.
3. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in northern Italy. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2009166.
4. The COVID-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2015630.
5. Krumholz HM. Where have all the heart attacks gone? *New York Times* 2020.
6. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activation in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (22): 2871-2872.
7. Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2010418.
8. Picano E. Where have all the myocardial infarctions gone during lockdown? The answer is blowing in the less-polluted wind. *Eur Heart J* 2020; 41 (23): 2146-2147.
9. Biondi-Zoccai G, Frati G, Gaspardone A, et al. Impact of environmental pollution and weather changes on the incidence of ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2021 Oct; 28(13): 1501-1507.
10. Ho FK, Man KKC, Toshner M, et al. Thromboembolic risk in hospitalized and nonhospitalized COVID-19 patients: a self-controlled case series analysis of a nationwide cohort. *Mayo Clin Proc* 2021; 96(10): 2587-2597.
11. De Luca G, Debel N, Cercek M, et al. Impact of SARS-CoV-2 positivity on clinical outcome among STEMI patients undergoing mechanical reperfusion: insights from the ISACS STEMI COVID 19 Registry. *Atherosclerosis* 2021; 332: 48-54.
12. Saad M, Kennedy KF, Imran H, et al. Association between COVID-19 diagnosis and in-hospital mortality in patients hospitalized with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2021; 326(19): 1940-1952.
13. Iang D, Xiang X, Zhang W, et al. Management and outcomes of patients with STEMI during the COVID-19 pandemic in China. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(11): 1318-1324.
14. De Luca G, Verdoia M, Cercek M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mechanical reperfusion for patients with STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76 (20): 2321-2330.

15. Garcia S, Dehghani P, Grines C, et al; Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Canadian Association of Interventional Cardiology, and the American College of Cardiology Interventional Council. Initial findings from the North American COVID-19 Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(16): 1994-2003.
16. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: a position statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(11): 1375-1384.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2018; 138(20): e618-e651.
18. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42(14): 1289-1367.
19. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39(2): 119-177.
20. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet* 2020; 396: 381-389.
21. Primessnig U, Pieske BM, Sherif M. Increased mortality and worse cardiac outcome of acute myocardial infarction during the early COVID-19 pandemic. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 333-343.
22. Carugo S, Ferlini M, Castini D, et al. Management of acute coronary syndromes during the COVID-19 outbreak in Lombardy: the "macro-hub" experience. *IJC Heart Vasc* 2020; 31: 100662.
23. Mesnier J, Cottin Y, Coste P, et al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. *Lancet Public Heal* 2020; 5:e536-542.
24. Baigent C, Windecker S, Andreini D, et al. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 – care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J* 2021; 00: 1-45.
25. Iasco A, Coronado MJ, Hernández-Terciado F, et al. Assessment of Neutrophil Extracellular Traps in coronary thrombus of a case series of patients with COVID-19 and myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2020; 6(4):1-6.
26. Fanaroff A, Garcia S, Giri J. Myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2021; 326 (19):1916-1918.