

# СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

## ИЗДАНИЕ НА



## ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

---

<i>ГЛАВЕН РЕДАКТОР</i> Пламен Гацов	<i>EDITOR-IN-CHIEF</i> Plamen Gatzov
<i>ЗАМЕСТНИК ГЛАВЕН РЕДАКТОР</i> Димитър Раев	<i>DEPUTY EDITOR</i> Dimitar Raev

---

<i>РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ</i> Васил Велчев Асен Гудев Теменуга Донова Цветана Кътова Федя Николов Иво Петров Арман Постаджиян Божидар Финков Маргарита Цонзарова	<i>ADVISORY BOARD</i> Vasil Belchev Assen Goudev Temenuga Donova Tzvetana Katova Fedia Nikolov Ivo Petrov Arman Postadjian Bojidar Finkov Margarita Tzonzarova
--	---

---

<i>РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ</i> Добрин Василев Панос Вардас – Гърция Елисавета Вълчева Серап Ердине – Турция Георги Георгиев Светослав Георгиев Валери Гелев Добромир Гочев Нина Гочева Иван Груев Владимир Данов Ивайло Даскалов Стефан Денчев Симеон Димитров Надежда Дончева Светослав Йовев Йото Йотов Найденка Златарева Елена Кинова Корнелия Коцева – Великобритания Юлия Джоргова-Македонска Емил Манов Мария Миланова Валентина Минчева Мария Недевска Али Ото – Турция Ива Паскалева Атанас Пенев Пламен Петровски Константин Рамшев Хосе Редон – Испания Христан Рогелов – Швейцария Вера Сиракова Снежана Тишева Мария Токмакова Васил Трайков Диана Трендафилова Елина Трендафилова Герасимос Филипатос – Гърция Михалис Хамилос – Гърция Ги Хендрикс – Белгия Красимира Христова Чавдар Шалганов	<i>EDITORIAL BOARD</i> Dobrin Vasilev Panos Vardas – Greece Elisaveta Valcheva Serap Erdine – Turkey Georgi Georgiev Svetoslav Georgiev Valeri Gelev Dobromir Gochev Nina Gocheva Ivan Gruev Vladimir Danov Ivaylo Daskalov Stefan Denchev Simeon Dimitrov Nadezhda Doncheva Svetoslav Yovev Yoto Yotov Naydenka Zlatareva Elena Kinova Kornelia Kotseva – UK Julia Jorgova-Makedonska Emil Manov Maria Milanova Valentina Mincheva Maria Nedevska Ali Oto – Turkey Iva Paskaleva Atanas Penev Plamen Petrovski Konstantin Ramshev Josep Redon – Spain Christan Roguelov – Swiss Vera Sirakova Snejana Tisheva Mariya Tokmakova Basil Traykov Diana Trendafilova Elina Trendafilova Gerasimos Filippatos – Greece Mihalis Hamilos – Greece Guy Heyndrickx – Belgium Krasimira Hristova Chavdar Shalganov
--	---

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОРИ

- Л. Демиревска и Д. Гочев.** Медикаментозна профилактика на постоперативно предсърдно мъждене ..... 7  
**З. Рамшева и К. Рамшев.** ST2 – прогностичен кардиомаркер при сърдечна недостатъчност ..... 12

### АВТОРСКИ СТАТИИ

- П. Гацов и Г. Генчев.** Прагови стойности на анатомичните показатели от коронарната ангиография, QCA и IVUS, за откриване на потенциално хемодинамично-значими стенози (I част). Прагови стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози с  $FFR \leq 0,8$ ..... 17  
**П. Гацов и Г. Генчев.** Прагови стойности на анатомичните показатели от коронарната ангиография, QCA и IVUS, за откриване на хемодинамично-значими стенози (II част). Прагови стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози с  $CFR < 2,0$ ..... 24  
**Д. Раев и Д. Баркалова.** Инициална терапия на артериалната хипертония в България – резултати от национален, проспективен, наблюдателен регистър ..... 30  
**М. Господинова, Т. Чамова, В. Гергелчева, И. Търнев и С. Денчев.** Сърдечно засягане при пациенти с дистрофинопатии (прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер) ..... 37  
**Ч. Шалганов и М. Стоянов.** Катетърна аблация на идиопатични камерни аритмии от изходния тракт на лявата камера – опитът на единичен български център ..... 44

### КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- Е. Димитрова, Е. Трендафилова, Е. Костова, И. Петрова, Т. Андреева, Н. Гочева, К. Генова и М. Павлов.** Хронична аортна дисекация тип В с формиране на гигантска аневризма на торакалната аорта и руптура на фалшивия лумен – клиничен случай и обзор на литературата ..... 49  
**Б. Ганев, Ст. Лазаров, И. Митев, Г. Константинов и П. Митев.** Консервативно лечение на хематом на междукамерната преграда след хирургично затваряне на междукамерен септален дефект и резекция на подклапна аортна стеноза..... 57

## CONTENTS

### REVIEWS

- L. Demirevska and D. Gotchev.** Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation ..... 7  
**Z.Ramsheva and K.Ramshev.** ST2 – cardiomarker for the prognosis of heart failure ..... 12

### ORIGINAL ARTICLES

- P. Gatzov and G. Gentchev.** Thresholds of anatomical parameters from coronary angiography, QCA and IVUS for revealing potentially haemodynamically-significant stenoses (Part I). Thresholds of anatomical parameters for revealing stenoses with  $FFR \leq 0,8$ ..... 17  
**P. Gatzov and G. Gentchev.** Thresholds of anatomical parameters from coronary angiography, QCA and IVUS for revealing potentially haemodynamically-significant stenoses (Part II). Thresholds of anatomical parameters for revealing stenoses with  $CFR < 2,0$ ..... 24  
**D. Raev and D. Barkalova.** Initial therapy of arterial hypertension in Bulgaria – results of a nationwide, prospective observational registry ..... 30  
**M. Gospodinova, T. Chamova, V. Guergelcheva, I. Tournev and S. Denchev.** Cardiac involvement in patients with dystrophinopathies (Duchenne and Becker muscular dystrophies) ..... 37  
**Tch. Shalghanov and M. Stoyanov.** Catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular outflow tract – single bulgarian center experience ..... 44

### CASE REPORTS

- E. Dimitrova, E. Trendafilova, E. Kostova, I. Petrova, T. Andreeva, N. Gotcheva, K. Genova and M. Pavlov.** Chronic type B aortic dissection with formation of a giant aneurysm of the thoracic aorta and rupture of the false lumen: case report and literature review ..... 49  
**B. Ganev, St. Lazarov, I. Mitev, G. Konstantinov and P. Mitev.** Conservative treatment of an interventricular septal hematoma after surgical closure of a ventricular septal defect and resection of a subaortic stenosis ..... 57

***Уважаеми колеги и приятели,***

През изминалите години списание „Българска кардиология“ извървя дълъг път на развитие и усъвършенстване. Благодарение на усилията на редакторите и с ентузиазма на сътрудниците в редакцията на списанието, то се издигна до едно от най-авторитетните медицински издания в България. Качеството на научния материал, подготвян за публикуване непрестанно се подобряваше. Представлявайки официален печатен орган на Дружеството на кардиолозите в България, то отразяваше новите насоки в кардиологичната наука и практика. На неговите страници публикуваха както български, така и чуждестранни автори, представяйки световния опит и достиженията на българската медицинска наука. Списанието се превърна в сигурен път практическите международни ръководства в областта на кардиологията да достигнат до българския читател.

„Българска кардиология“ стана достоен член на голямото семейство на списанията – официози на дружествата, членуващи в Европейското кардиологично дружество (European Society of Cardiology – ESC).

Уважаеми колеги и сътрудници, списание „Българска кардиология“ и напред ще се старае бъде на гребена на вълната на кардиологичната наука. Затова, по наше мнение ще спомогнат новите инициативи като **реферирание на статиите изпратени и на английски език на страницата на националните списания в сайта на Европейското кардиологично дружество, редакционните коментари и редовното публикуване на български език на „Препоръките на Европейското кардиологично дружество“ (ESC Guidelines).**

***Пожелавам на всички успешна и ползотворна 2015 година!***

Доц. д-р Пламен Гацов, д.м.  
Главен редактор на сп. „Българска кардиология“

## ЗА СПИСАНИЕТО

**СПИСАНИЕТО И ПРИЛОЖЕНИЕТО** излизат четири пъти годишно. Обемът на Списанието и Приложението е до 80 стр., реклами – пълноцветни; корица цветна.

**СЪДЪРЖАНИЕТО на Списанието и Приложението** обхваща: научни публикации, нови разработки и методи, клинични изследвания и резултати, актуални проблеми, чуждестранен опит, лекции, обзори, рецензии, преводни материали, изследвания и клинични наблюдения върху лекарства, ръководства на Европейското дружество по кардиологията, съобщения на Дружеството на българските кардиолози, материали, изнесени на негови заседания, симпозиуми и конгреси и др.

## ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

**МАТЕРИАЛИ ЗА ПУБЛИКУВАНЕ СЕ ИЗПРАЩАТ НА АДРЕС** (представят се два екземпляра, един оригинал и едно копие и електронен носител или по e-mail:

**Гл. редактор – Доц. д-р Пламен Гацов, дм**, Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“ – София, ул. „Козяк“ № 1, 1407 София, България, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

**или на имейл:** svetlacim@abv.bg – Светла Цветанова, орг. секретар

След одобрение за публикуване авторите попълват **ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ВЕРОЯТЕН КОНФЛИКТ НА ИНТЕРЕСИ**

**Молим авторите на одобрените публикации да предоставят МАТЕРИАЛА СИ ПРЕВЕДЕН И НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК**, ако желаят да бъдат представени на страницата на националните списания на сайта на **ЕВРОПЕЙСКОТО КАРДИОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО**.

**ПУБЛИКАЦИЯТА** трябва да съдържа: *заглавие; трите имена на автора/авторите* на български и английски език; *наименованието и адреса на институцията*, в която работи/ят авторът/ите (ако са от различни институции или страни – отбелязват се с пореден номер); град (държава) – на български и английски език; *резюме* на български и английски език – да съдържа цел, методи, клинични резултати и изводи (до 120 думи); *ключови думи* на български и английски език – не повече от шест; *адрес за кореспонденция* на български и английски език на автора/авторите (адрес с пощенския код, телефони/GSM и имейл).

**ТЕКСТЪТ** Предпочитани обеми: оригинални статии до – 15 ст. м. стр.; обзори – до 20 ст. м. стр.; научни съобщения и други материали – до 4 стр. **Съкращенията да се представят в началото на материала** с изписване на цялото наименование. Да се използват генеричните наименования на лекарствените средства. Да се използват символите: за по-малко от <, за по-голямо от >, за процент %.

**ИЛЮСТРАТИВНИЯТ МАТЕРИАЛ** (таблицы, фигури, снимки) се представя със съответни заглавия и легенди на български език. Снимките трябва да бъдат с добро качество за възпроизвеждане.

**БИБЛИОГРАФИЯТА** се подрежда по фамилията на първия автор, като източниците на кирилица предшестват тези на латиница. Изписването на всеки източник следва да е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин: **Статии:** Автор(и). Заглавие на статията. – Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), том (volumen), година, номер на книжката, страници (от-до). Пример: Yakub, Y. N., R. B. Freedman et R. C. Pabico. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. – Nephron, 27, 1981, № 1, 197-201. **Публикации от сборник:** Автор(и). Заглавие. – В: (за латиница – In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). Пример: Wilkinson, A. H. Evaluation of the transplant recipient. – In: Handbook of Kidney Transplantation. 2nd ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 1996, 109-122. **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). Пример: Шейтанов, Й. Системни васкулити. С., ЦИМ, 1997, 8-11.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията и инициалите на първия автор, инициалите и фамилията на останалите автори. Когато авторите са повече от трима, след името на първия се пише “и др.” (за латиница – “et al.”). При цитиране на български източници да се изброяват имената на всички автори. Позоваванията на библиографските източници в текста се правят с цифровото им обозначение в квадратни скоби [ ].

## КЪМ РЕЦЕНЗЕНТИТЕ

След попълване на формуляра за рецензия на материалите е желателно рецензентът да изпрати и 1-2 ст. м. стр. редакционен коментар на рецензирания материал. Срокът за изготвяне на съответната рецензия следва да не надхвърля 1-2 седмици.

## ИЗИСКВАНИЯ КЪМ РЕКЛАМОДАТЕЛИТЕ

Рекламите да бъдат с висока резолюция \*.eps, \*.pdf, \*.jpg или \*.cdr – записан в криви. Изданието не носи отговорност за съдържанието на рекламните.

## МЕДИКАМЕНТОЗНА ПРОФИЛАКТИКА НА ПОСТОПЕРАТИВНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

*Л. Демиревска и Д. Гочев*

*Клиника по кардиология, Военномедицинска академия – София*

## PHARMACOLOGIC PROPHYLAXIS OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION

*L. Demirevska and D. Gotchev*

*Clinic of Cardiology, Military Medical Academy – Sofia*

**Резюме.** Постоперативното предсърдно мъждане (ПОПМ) е често усложнение след хирургични интервенции. То е свързано с повишен риск от смъртност и заболяемост, предразполага към повишен риск от инсулт и увеличава разходите за следоперативни грижи. Целта на обзора е да се представи настоящата информация за профилактиката на това усложнение. Препоръките подкрепят използването на бета-блокери за стандартна профилактика на ПОПМ, а амиодарон може да се добави при пациенти с висок риск. Има данни, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин II рецепторните блокери, статините, кортикостероидите могат да са ефективни за предотвратяване на това усложнение. Необходими са големи и адекватни клинични проучвания, за да се определи ползата от приложението им.

**Ключови думи:** постоперативно предсърдно мъждане, профилактика

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Лилия Демиревска, Клиника по кардиология, Военномедицинска академия, ул „Св. Г. Софийски“ № 3, 1606 София

**Summary.** Post-operative atrial fibrillation (POAF) is a frequent complication after surgery. It is associated with an increased risk of mortality and morbidity, predisposes patients to a higher risk of stroke and increases the costs of the post-operative care. The aim of this review is to present the current state of knowledge about the prevention of this complication. Evidence-based guidelines support the use of beta-blockers as standard prophylaxis of POAF, whereas amiodarone can be added in high-risk patients. There is evidence suggesting that angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, statins, corticosteroids, may be effective in preventing POAF. Additional large-scale, adequately powered clinical studies are needed to determine the benefit of these agents.

**Key words:** postoperative atrial fibrillation, prophylaxis

**Address**

**for correspondence:** Liliya Demirevska, MD, Clinic of Cardiology, Military Medical Academy, 3, Sv. G. Sofiiski St., Bg – 1606 Sofia

Постоперативното предсърдно мъждане (ПОПМ) е често усложнение при извършването на оперативни интервенции и е свързано с повишена смъртност и болестност, повишен риск от инсулт и с повишена цена на постоперативното лечение. Честотата му е най-висока след сърдечна хирургия – 10 до 60%, и гръдна хирургия – между 9 и 29%. При некардиоторакалната хирургия тя варира в широки граници в зависимост от големината на оперативната интервенция и степента на постоперативното сърдечно мониториране. В проучванията, при които са включени нискорискови хирургии, докладваната честота

е 0,37%. При високорисковите несърдечни оперативни интервенции е между 4 и 20% [19].

Профилактиката на ПОПМ може да понижи честотата му и да намали болничните разходи. За да се постигне това е необходимо да се идентифицират рисковите фактори (РФ) за появата на това усложнение. РФ могат да се определят като предоперативни и постоперативни.

Предоперативните РФ са свързани с наличието на състояния, водещи до развитието на морфологичен субстрат за ПОПМ (табл. 1). Честотата на ПОПМ се повишава с възрастта, особено при лица

над 70 години. Конвенционални РФ са левопредсърдната дилатация и левокамерната хипертрофия (ЛКХ). Други рискови фактори са захарният диабет, затлъстяването, метаболитният синдром.

**Таблица 1. Предоперативни РФ за ПОПМ**

Напреднала възраст	Левокамерна хипертрофия
Захарен диабет	Метаболитен синдром
Уголемено ляво предсърдие	Артериална хипертония

Постоперативните РФ се определят от хирургичната интервенция. Те включват обемно обременяване с венозни заместващи течности, електролитни нарушения, надкамерни екстрасистоли, повишена активност на симпатиковата нервна система и възпалителни реакции (табл. 2) [28].

**Таблица 2. Постоперативни РФ за ПОПМ**

Обемно обременяване	Надкамерни екстрасистоли
Повишено следнатоварване	Дисбаланс на автономната нервна система
Хипотония	
Възпаление	Електролитен дисбаланс

Въз основа на установените РФ се търсят начини за изработване на стратегии за повлияване и профилактика на ПОПМ. Добрият контрол на артериалното налягане при артериалната хипертония (АХ), на захарния диабет, използването на медикаменти, насочени към повлияване на ЛКХ, може да повлияят на морфологичния субстрат за ПМ. Поддържането на електролитен баланс, добър хемодинамичен контрол с избягване на хипотониите и на прекомерното обременяване с венозни заместващи течности, борбата с възпалителните усложнения биха намалили риска от възникване на ПОПМ.

Профилактичните стратегии са насочени основно към повлияване на аритмогенния субстрат. Възпалението и оксидативният стрес имат важна роля в патогенезата на ПМ. Един от основните фактори за ПОПМ е симпатиковата стимулация. Тя може да се потисне с бета-блокери. Възможните механизми за действие на бета-блокери са свързани с повлияване на миокардното ремоделиране и исхемия, чрез намаляване на симпатиковото въздействие върху миокарда и удължаване на продължителността на акционния потенциал и на ефективния предсърден рефрактерен период. Бета-блокери са с най-малък ефект върху ЛКХ, но са с доказан ефект за контрол на сърдечната честота при ПМ и с възможен ефект за поддържане на синусов ритъм особено при сърдечна недостатъчност (СН) и при пациенти след сър-

дечна операция. Наистина, пациентите, приемащи бета-блокери периперативно имат по-малко епизоди на ПОПМ, в сравнение с неприемащите. Прекъсването на бета-блокери периперативно носи по-висок риск от възникване на ПОПМ. Употребата им понижава сърдечно-съдовите инциденти, намалява болничния престой и инцидентите от ПОПМ [7]. Това т.нар. „фармакологично ремоделиране“ се открива при продължителен, но не и след остър прием на бета-блокери [29]. Ползи от профилактичен предоперативен прием на бета-блокери за намаляване на вътреболничната смъртност имат пациентите с висок сърдечно-съдов оперативен рисков индекс (базиран на наличието на анамнеза за исхемична болест на сърцето (ИБС), мозъчно-съдова болест (МСБ), бъбречна недостатъчност, захарен диабет и предстояща високорискова хирургия)  $\geq 3$ , но не и пациентите с индекс 2, 1 или 0 [5, 7]. В метаанализ, обхващащ почти 12 000 пациенти със систолна СН (90% от тях са лекувани с блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система – РААС), бета-блокерите значително намаляват случаите на нововъзникнало ПМ, редуцирайки относителния риск с 27% [17]. Проучването POISE (The PeriOperative Ischemia Study Evaluation) с повече от 8000 пациенти, подложени на несърдечна хирургия демонстрира, че периперативната употреба на бета-блокери понижава сърдечно-съдовите усложнения, но повишава честотата на общата смърт или инсултите, което вероятно се дължи на индуцираната от бета-блокерите хипотония и брадикардия [9]. Метаанализ на данните от 33 рандомизирани контролирани проучвания съобщава, че бета-блокерите намаляват нефаталния миокарден инфаркт (МИ) и миокардната исхемия, но повишават честотата на нефаталните инсулти, инцидентите от брадикардия и хипотония, които изискват лечение [3]. Тези данни показват, че профилактиката с бета-блокери трябва да се прилага с внимание. Все пак лечението с тях трябва да продължи в периперативния период, ако са започнати преди това (Клас I, Ниво на доказателство A) и да се започне при високорискови пациенти и с ИБС (Клас IIb, Ниво на доказателство B [14]. Предоперативното или ранното постоперативно приложение на бета-блокери при пациенти без противопоказания трябва да се използва като стандартна терапия за намаляване на честотата и/или клиничните усложнения на ПМ след аортокоронарен байпас (АКБ) [11].

Други групи медикаменти, които имат отношение към ПМ, са калциевите антагонисти. Калциевите антагонисти са хетерогенна група медикаменти, предимно с антихипертензивни свойства. Недихидропиридиновите калциеви антагонисти, като diltiazem и verapamil, се използват и за забавяне на провеждането в AV възела и на камерния отговор

при ПМ. Те са проучени при ПОПМ. Diltiazem инхибира L-тип калциевите канали и по-специално в синусовия възел. Започването на терапия с diltiazem в ранния следоперативен период понижава честотата на ПОПМ [1]. Смята се, че това е свързано с намаляване на белодробното съдово съпротивление. Известно е, че белодробната хипертония и дилатацията на десните кухини са свързани с повишена честота на ПОПМ. Освен това diltiazem като системен вазодилататор може да редуцира натоварването и в лявото предсърдие [14]. Преобладаваща част от проучванията с недихидропиридинови калциеви антагонисти обаче съобщават противоречиви резултати. Сериозни проучвания с дихидропиридинови при ПОПМ все още няма. Проучването VALUE при неоперативно ПМ даже показва, че valsartan е по-ефективен от amlodipine за профилактика на нововъзникнало ПМ [27]. Все пак терапия с diltiazem може да се използва за профилактика на ПОПМ при пациенти със запазена систолна функция, които не приемат бета-блокери [13].

Блокерите на РААС намаляват ЛКХ. Така се подобрява левокамерната хемодинамика, може да се повлияе структурното ремоделиране и така да се намали риска за възникване на ПМ [18]. Извън хемодинамичните им ефекти чрез понижаване на АН, са изказани и предположения за антиаритмични ефекти при приложението им. Основният механизъм на антиаритмичното им действие е свързан с противодействието на аритмогенните ефекти на ангиотензин II, стимулиращи предсърдната фиброза и хипертрофия вторично на активирането на митоген-активирани протеинкинази, нарушава калциевата обработка, променя функцията на йонните канали, активира медиатори на оксидативния стрес и провокира възпаление. Така те намаляват миокардната фиброза, модулират симпатиковата активност и предпазват от скъсяване на предсърдния ефективен рефрактерен период. Редица проспективни проучвания като ONTARGET, GISSI-AF обаче са били разочароващи и не доказват ползи от приложение на ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) за профилактика на рецидиви от ПМ [10, 26]. Въпреки това, такава терапия може да бъде ценна стратегия за първична превенция на миокардни промени, водещи до ПМ при определени пациенти. Ефективното блокиране на РААС от ACE инхибитори или АРБ може да е ефективно за първична и вторична профилактика на ПМ при пациенти с АХ, въпреки противоречията в различните изследвания. Не е проучен добре ефектът на блокерите на РААС за профилактика на ПОПМ. Две проучвания с пациенти след АКБ показват понижен риск от ПОПМ при употреба им, три демонстрират повишен риск, а при три не е констатиран никакъв ефект [16].

В ретроспективно проучване, обхващащо 8889 пациенти с АКБ, предоперативната употреба на ACE инхибитори е независимо свързана с влошаване на бъбречната функция постоперативно и с поява на ПМ [2]. Преглед на 13 проучвания с 31 390 пациенти установява, че предоперативната употреба на ACE инхибитори повишава риска от хипотония, постоперативен МИ и постоперативна бъбречна недостатъчност при пациенти след АКБ, но няма сигнификантна роля върху ПОПМ [30]. На този етап липсват рандомизирани проучвания за ролята на блокерите на РААС върху ПОПМ.

Дигиталисовите гликозиди инхибират натриево-калиевата аденозин трифосфатаза и така повишават вътреклетъчната натриева концентрация, което води до повишена вътреклетъчна калциева концентрация. Вагомиметични ефекти се откриват в ниски концентрации и допринасят за понижаване на проводимостта в AV възела. При високи серумни концентрации парасимпатиковите ефекти скъсяват рефрактерния период на специализираната проводна тъкан извън AV възела. Един метаанализ съобщава, че дигиталисът е ефективен за профилактика на ПОПМ. Това вероятно се дължи на факта, че той активира вагусовия тонус и така понижават камерната честота при предсърдни аритмии. По време на постоперативния период обаче симпатиковият тонус е повишен, което отслабва ефекта на дигиталиса [14]. Три големи рандомизирани проучвания обаче показват, че приемането на дигоксин не само не профилактира, но дори увеличава риска за ПОПМ [13].

Amiodarone е мултиканален блокер и притежава  $\alpha$ ,  $\beta$ , калий ( $K^+$ ) канал, натрий ( $Na^+$ ) и калций ( $Ca^{2+}$ ) блокиращи действия. В един доклад се твърди, че предоперативното му орално приложение в продължение на една седмица намалява честотата на ПОПМ (25% от пациентите в групата на amiodarone срещу 53% пациентите в групата на плацебо,  $p = 0.03$ ), постоперативното интравенозно лечение намалява честотата на ПОПМ в сравнение с плацебо (35% от пациентите в групата на amiodarone срещу 47% пациентите в групата на плацебо,  $p = 0.01$ ), както и че третирането по време на периперативния период намалява честотата на ПОПМ, в сравнение с плацебо (16% от пациентите в групата на amiodarone срещу 25% пациентите в групата на плацебо,  $p = 0.001$ ) [8, 15, 23]. Въпреки това метаанализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания показва, че периперативното лечение с него е свързано с повишаване на честотата на нежеланите реакции [24]. С оглед на това, се препоръчва да се избягва профилактичното лечение при пациенти с нисък риск за развитие на ПОПМ [28].

Sotalol удължава предсърдния и камерния акционен потенциал чрез инхибиране на  $IK_r$  канали.

Той е ефективен за намаляване на риска ПОПМ след АКБ, когато е добавен към терапията с бета-блокери. Докладвано е, че намалява с 64% честотата на ПОПМ в сравнение с плацебо, но няма отношение към продължителността на болничния престой, риска от инсулт и смъртността [13].

Prorafenone е ефективен за задържане на синусов ритъм при неоперативно ПМ. Не е проучен за профилактика на ПОПМ. Останалите антиаритмици също не са добре проучени, защото по-голямата част от проучванията за ефекта на антиаритмиците върху ПОПМ са за използването им след кардиохирургия, където те са противопоказани поради наличие на структурно сърдечно заболяване.

Ихибиторите на 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуктаза (статици) имат плейотропни ефекти, водещи до промени в атеросклеротичните плаки и до подобряване на ендотелната функция. Вероятно противовъзпалителните свойства на статините са отговорни за способността им да намаляват честотата на ПОПМ и периоперативните сърдечно-съдови усложнения [20, 25]. В едно проучване ПОПМ се наблюдава при 29,5% от пациентите, получаващи предоперативно статини, в сравнение с 40,9% от пациентите, които не са подложени на статинова терапия ( $p = 0.021$ ). Предоперативният прием на статини е бил свързан с намаляване с 42% на риска от развитие ПМ след АКБ [21]. Метаанализ на рандомизирани проучвания съобщава, че статините редуцират значително следоперативния МИ и ПОПМ [28]. Два метаанализа на рандомизирани проучвания с повече от 2200 пациенти показват значението на употребата им за профилактика на ПОПМ при високорискова сърдечна и несърдечна хирургия [6, 12]. В настоящите препоръки употребата им обаче не е включена за профилактика на периоперативни сърдечно-съдови усложнения.

Кортикостероидите имат потенциален противовъзпалителен ефект и употребата им се разглежда в контекста на сърдечно-съдовата хирургия. АКБ е свързана със системен възпалителен отговор, който може да е отговорен за появата на ПОПМ. Метаанализи демонстрират, че употребата на кортикостероиди е свързана с 26-45% понижение на ПОПМ. Ефектът е по-добър при прием на междинни дози (еквивалент на 50-210 mg dexamethasone) в сравнение с ниски или високи дози. С оглед на потенциалните странични ефекти върху глюкозния метаболизъм, заздравяването на рани и инфекциите, използването им обаче е спорно [28].

В проучване с нестероидни противовъзпалителни медикаменти (ibuprofen) се установява сигнификантна редукция на инцидентите от ПОПМ след АКБ. Въпреки това обаче употребата им особено в постоперативния период при възрастни пациен-

ти е проблематична. Има съобщения за позитивни ефекти при приложението колхицин след кардиохирургия [28].

Метаанализ показва, че приемът на магнезий намалява броя на пациентите, които развиват ПОПМ от 28% в контролната група до 18% в групата на лечение [22]. Според друг метаанализ приемът на магнезий също профилактира ПОПМ, но има значителна хетерогенност. Включените в него пациенти са малки групи с различен дизайн на проучванията, което ограничава интерпретирането на резултатите [4]. На този етап използването на магнезий остава противоречиво.

Има проучвания и за ролята на омега-3 полиненаситени мастни киселини, аскорбинова киселина, N-acetylcystein за профилактика на ПОПМ, но резултатите са неубедителни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПОПМ е най-честото ритмично нарушение след оперативна интервенция. Ефективната му профилактиката би довела до намалена болестност и смъртност и до понижаване на болничните разходи. Основна профилактична роля имат бета-блокерите чрез повлияване на симпатиковата активност, но трябва да се прилагат внимателно. Ползи от профилактичен предоперативен прием на бета-блокери имат пациентите с висок сърдечно-съдов оперативен риск. Бета-блокерите не бива да се спират периоперативно поради повишаване на честотата на ПОПМ. Лечението с amiodarone значително понижава честотата на ПОПМ, но поради страничните му ефекти следва да се прилага само при високорискови пациенти. Sotalol също има профилактичен ефект, но не е така изразен. Големи надежди се възлагат на приложението на блокери на РААС, статини, магнезий, но на настоящия етап липсват сигурни данни за ползата им за профилактика на ПОПМ.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Amar, D. et al. Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery. – The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, **120**, 2000, 790-798.
2. Bandoali, S. J. et al. Outcomes of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. – Am. J. Cardiol., **110**, 2012, № 7, 919-923.
3. Bangalore, S. et al. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. – Lancet, **372**, 2008, 1962-1976.
4. Burgess, D. C. et al. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. – Eur. Heart J., **27**, 2006, 2846-2857.



5. Camm, A. J. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. – *Europace*, **12**, 2010, 1360-420.
6. Chopra, V. et al. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. – *Arch. Surg.*, **147**, 2012, 181-189.
7. Coleman, C. I. et al. Impact of prophylactic postoperative  $\beta$ -blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. – *Ann. Pharmacother.*, **38**, 2004, 2012-2016.
8. Daoud, E. G. et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. – *N. Engl. J. Med.*, **337**, 1997, 1785-1791.
9. Devereaux, P. J. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. – *Lancet*, **371**, 2008, 1839-1847.
10. Disertori, M. et al. Valsartan for Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation. The GISSI-AF Investigators. – *N. Engl. J. Med.*, **360**, 2009, 1606-1617.
11. Eagle, K. A. et al. American College of Cardiology. American Heart Association ACC/AHA, guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. – *Circulation*, **110**, 2004, e340-e437.
12. Fauchier, L. et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **51**, 2008, 828-835.
13. Frendl, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. – *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **148**, 2014, e153-93.
14. Fuster, V. et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. – *Circulation*, **123**, 2011, e269-e367.
15. Guarnieri, T. et al. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **34**, 1999, 343-347.
16. Johnston, K. S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on risk of atrial fibrillation before coronary artery bypass grafting. – *Ann. Pharmacother.*, **46**, 2012, № 9, 1239-1244.
17. Lau, Y. F. et al. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. – *Journal of Human Hypertension*, **26**, 2012, 563-569.
18. Li, D. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. – *Circulation*, **104**, 2001, 2608-2614.
19. Maesen, B. et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. – *Europace*, **14**, 2012, № 2, 159-174.
20. Marín, F. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. – *Am. J. Cardiol.*, **97**, 2006, 55-60.
21. Mariscalco, G. et al. Observational study on the beneficial effect of preoperative statins in reducing atrial fibrillation after coronary surgery. – *Ann. Thorac. Surg.*, **84**, 2007, 1158-1164.
22. Miller, S. et al. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. – *Hear.*, **91**, 2005, 618-623.
23. Mitchell, L. B. et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. – *JAMA*, **294**, 2005, 3093-3100.
24. Patel, A. A. et al. Safety of amiodarone in the prevention of post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis. – *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **63**, 2006, 829-837.
25. Patti, G. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. – *Circulation*, **114**, 2006, 1455-1461.
26. Sheldon, W. T. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes With Telmisartan, Ramipril, or Both in People at High Renal Risk: Results From the ONTARGET and TRANSCEND Studies. – *Circulation*, **123**, 2011, 1098-1107.
27. Stevo, J. et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) Trial. – *Hypertension*, **48**, 2006, 385-391.
28. Takeshi, O. et K. Yuichi. Management of postoperative atrial fibrillation. – *J. Anesth.*, **26**, 2012, 429-437.
29. Workman, A. J. et al. Chronic beta-adrenoceptor blockade and human atrial cell electrophysiology: evidence of pharmacological remodelling. – *Cardiovasc. Res.*, **58**, 2003, 518-525.
30. Zhang, Y. et L. Ma. Effect of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor on the outcome of coronary artery bypass graft surgery. – *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2014 Jul 30. pii: ezu298.

## ST2 – ПРОГНОСТИЧЕН КАРДИОМАРКЕР ПРИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

**З. Рамшева<sup>1</sup> и К. Рамшев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Катедра „Клинична лаборатория и имунология“, ВМА – София

<sup>2</sup>Катедра „Кардиология и интензивна терапия“, ВМА – София

## ST2 – CARDIOMARKER FOR THE PROGNOSIS OF HEART FAILURE

**Z.Ramsheva<sup>1</sup> and K.Ramshev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory and Immunology, MMA – Sofia

<sup>2</sup>Department of Cardiology and Intensive Therapy, MMA – Sofia

### Резюме:

ST2 е нов кардиомаркер, даващ точна прогностична информация за пациентите, диагностицирани за хронична сърдечна недостатъчност. ST2 принадлежи към Interleukin-1 (IL-1) рецепторната фамилия протеини, които изпълняват централна роля при регулиране на имунния и възпалителния отговор. Съществува в две изоформи – трансмембранен рецептор (ST2L), както и разтворима форма, циркулираща в кръвния поток (sST2). В отговор на травма или механичен стрес, здравата сърдечна тъкан стартира производството и свързването на Interleukin-33 (IL-33) към ST2L, така отключва кардиопротективната сигнална каскада, която предпазва от фиброза и хипертрофия в тъкани, подложени на механично напрежение. При повишаване нивата на sST2, се осъществява свързване с IL-33, и така намалява полезния ефект на IL-33 чрез ST2L рецептора – започва развитие на сърдечна фиброза, т.е. разтворимата изоформа sST2 блокира кардиопротективния ефект на IL-33. По този начин sST2 се явява биомаркер за влошаване на прогнозата на пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Клинично, при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, повишените концентрации на sST2 съответстват на тежестта на диагнозата и се оказват мощен предиктор за повишения риск от усложнения, независимо от другите известни или разработващи се биомаркери.

**Ключови думи:** кардиомаркери, ST2, сърдечна недостатъчност, прогноза

**Адрес за кореспонденция:** д-р Зорка Рамшева, Катедра „Клинична лаборатория и имунология“ – лаборатория по хематология, Клинична химия и хормонална диагностика, ВМА, ул. Св. Георги Софийски № 3, 1431 София, тел.: 02 9225904, e-mail: zori\_ram@mail.bg

### Summary:

ST2 is a new cardiomechanical marker that gives precise prognostic information for the patients, diagnosed for chronic cardiac failure. ST2 belongs to Interleukin (IL) – 1 receptor family proteins, having a central role in the regulation of immune and inflammatory response. They are found in two isoforms – transmembrane receptor – (ST2L) and soluble form – the circulating in blood form (sST2). As a response to trauma or mechanic stress the healthy cardiac tissue starts production and combining of IL-33 to ST2L and thus unlocks cardioprotective signal cascade, which protects tissues, which are under pressure, from fibrosis and hypertrophy. When the levels of sST2 are increased connection with IL33 starts and thus the useful effect of IL33 is reduced by ST2L receptor – development of cardiofibrosis is started, i.e. the soluble form sST2 blocks the cardioprotective effect of IL33. In this way sST2 appears as a biomarker for worsening of the prognosis of patients with cardiovascular diseases. Clinically in patients with symptomatic heart failure the increased concentration of sST2 corresponds to severity of diagnosis and appears as an important predictor for the high risk of complications, independent of other well – known or under development biomarkers.

**Key words:** cardiomechanical marker, ST2, heart failure, prognosis

**Address for correspondence:** Zorka Ramsheva, MD, Department of Clinical Laboratory and Immunology – Laboratory of Hematology, Clinical Chemistry and Hormonal Diagnostics, Military Medical Academy, 3 Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel.: 02 9225904, e-mail: zori\_ram@mail.bg

Хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН) е разрастващ се социален проблем в световен мащаб. По статистически данни се смята, че се налага повторна хоспитализации за същата диагноза при 1 от 4 пациенти в рамките на 30 дни от изписване от болница, което има и сериозни психологически и икономически последици [6].

Глобалната пандемия *сърдечна недостатъчност* (СН), се явява голямо предизвикателство за ранно поставяне на диагнозата. Стандартните методи на преценка на СН чрез анамнеза и физикален преглед имат ограниченията откъм чувствителност и специфичност, което води до забавяне на диагностицирането и съответно до висок риск от смъртност. Счита се, че смъртността след преминала хоспитализация по повод СН, достига до 5-10% до 30-ия ден, и 25% до една година [9].

Известна е ролята на биомаркерите за диагностиката и проследяването на лечението на пациенти с ХСН [1]. Това засилва интереса за разбиране и използване на техния потенциал в стратегията за намаляване рехоспитализациите.

По настоящем за златен стандарт между биомаркерите за диагнозата СН се приемат натриуретичните пептиди (В-тип натриуретичния пептид – BNP, и неговия аминок-терминален фрагмент NT-proBNP). Съществуващото мнение е, че BNP и NT-proBNP са свързани с тежестта и абнормностите в сърдечната структура и функция [4, 2], вследствие на налягането или обемното свръхнатоварване. И двата маркера днес са широко използвани за доказване на диагнозата СН. Освен това натриуретичните пептиди са свързани с тежестта на СН и са сред най-важните прогностични променливи при тези пациенти за предвиждане на широкото разнообразие от усложнения [10, 11].

Независимо от голямото информативно значение на тези маркери за диагнозата и проследяване терапията, те се явяват само единичен показател в необикновената патофизиологична характеристика на СН. Ето защо, има значителен интерес към разширяването на спектъра от нови биомаркери, изследвани при сърдечна недостатъчност с идеята да се установят с такива, които отразяват „ортогналната“ биологична информация [9]

Трябва обаче да се преодолеят много препятствия преди тяхното рутинно приложение да се утвърди.

Както е известно, за да бъде полезен за клиниката всеки нов биомаркер за СН следва:

- 1) да бъде лесно измерим и с висока аналитична надеждност;
- 2) да отразява важни патофизиологични процеси в хода и прогресията на заболяването СН;
- 3) да не преповтаря вече известната клинична информация, както и тази от други биомаркери;

4) да осигури клинично полезна информация за достоверно доказване или отхвърляне на диагнозата, за по-точно изчисляване на прогнозата, или за изграждане на по-успешни терапевтични стратегии.

Новите показатели като ST2 и Galectin-3 се оказва, че имат потенциална роля както самостоятелно, така и като част от мултимаркерна стратегия, предсказваща рехоспитализациите.

Galectin-3 играе централна регулаторна роля в редица биологични и патологични болестни процеси, като при ХСН ролята му е на медиатор на фиброзата и сърдечното моделиране, като отразява един по-късен етап от болестния процес.

Сред най-обещаващите биомаркери в момента е ST2 – считан за член на фамилията на интерлевкин-1 (IL-1) рецептора. Наименованието на гена ST2, по номенклатура за човешките гени, е interleukin-1 receptor-like-1 – ILRL1, разположен в хромозома 2. Съществува в две изоформи – трансмембранен-рецептор (ST2L) и разтворим рецептор – sST2. Лигандът на ST2 е IL-33, който е ангажиран при редуциране на фиброзата и хипертрофията при тъкани с механично натоварване [22]. При *in vivo* и *in vitro* модели, ST2L пренася ефектите на IL-33, докато излишъкът на sST2 или аномалии в ST2 сигнала води до сърдечна хипертрофия, фиброза и камерна дисфункция. Клинично, при пациенти със симптоматична СН, повишените концентрации на sST2 са силно свързани с тежестта на диагнозата и се явяват ранен сигнал за висок риск от усложнения [10, 12], независим от други доказани или разработващи се биомаркери. Доказано е, че изследването на sST2 предсказва началото на симптоматична СН при пациенти с остър инфаркт на миокарда [9].

Вече споменахме, че ST2 се експресира в трансмембранна форма (ST2 ligand, или ST2L), както и в разтворима циркулираща форма (sST2) [8]. Като член на IL-1 рецепторната фамилия дълго време се е считало, че ST2 играе роля при алергичните и възпалителните процеси, както и че ST2L модифицира Th2-медираните отговори, тъй като стимулираните Th2-клетки показват усилен експресия на ST2L [23].

Трябва да се отбележи, че ST2 е с важно прогностично значение относно възпалителните заболявания.

Weinberg и сътр. първи предполагат кардиоваскуларна роля на ST2 при скриниране на гена транскрипция, експресирани чрез механично стресирани кардиомиоцити при модел *in vitro* [22]. При проучване на участието на ST2 в съречно-съдовите заболявания са доказани антихипертрофични и антифиброзни ефекти на IL-33, осъществени чрез ST2L. При *in vitro* модел е констатирана директна връзка между продължителността на биомеханич-

ното усилие и експресирането на IL-33 и ST2. Още повече добавянето на разтворимата форма на ST2 (sST2) блокира дозозависимо благоприятното антихипертрофично влияние на IL-33, което предполага, че sST2 може да служи на „примамващ рецептор“ за циркулиращите IL-33.

В последните проучвания на Seki и сътр. [7] се идентифицира възможен механизъм, при който нарушенията на ST2 сигнализирането, могат да причинят тъканна фиброза. Прилагането на IL-33 върху кардиомиоцити от плъх при *in vitro* модел е довело до понижаване на caspase-3 активирането (критична точка в апоптозната каскада), както и до усилен експресия на антиапоптозния ген Bcl-2, като тези апоптозни ефекти били потиснати чрез sST2 [7].

Друга съществена роля на ST2 за сърдечно-съдовата система включва възможния ефект върху атеросклерозата – оказва се, че инфузия на IL-33 редуцира образуването на липидни плаки при мишки с дефицит на аполипопротеин E. Като се отчита потенциалната роля на атеросклерозата в патогенезата на хипертонията, може да се направи връзка между sST2 концентрациите с появата на систолна хипертрофия сред общото население [9].

Съществуват ограничен брой тестове за измерване на sST2. Всеки от тях е във формат ензимосвързан имуносорбент тест (ELISA), като при повече от получените резултати има ниска чувствителност при много ниските концентрации на материала и са с лош аналитичен вариационен коефициент. Тъй като sST2 стойностите са често екстремно ниски при здрави индивиди, рядко ще се установи измерваема стойност при липса на обективно структурно сърдечно заболяване.

Наскоро е разработен високочувствителен тест ELISA за sST2 (Presage ST2 R), който притежава ниска невъзпроизводимост, коефициент на вариация (< 5%), дори при много ниските аналитични концентрации [5].

През 2012 г. в сп. „Clinical Chemistry“ са публикувани резултатите от обширно популационно проучване, в което концентрациите на sST2, измерени с Presage ST2 тест, са получени при 100% от изследваните [3]. Стойностите за sST2 са били значително по-високи при мъже, нараствали с възрастта и имали връзка с наличието на диабет и хипертония [3]. За разлика от натруретичните пептиди, стойностите на sST2 не се повлиявали значително от индекса на телесна маса или от бъбречна недостатъчност, основния слаб пункт за BNP и NT-proBNP. За горна референтна граница на sST2 маркера е приета 35 ng/mL; като 95% от здравите лица имат резултат под тази стойност. Тестът Presage ST2 съвсем наскоро е одобрен от регулаторните агенции в Европа и Америка като прогностичен маркер за сърдечна недостатъчност [9].

Съгласно становището на American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), за определяне на стадия на СН подчертано значение имат развитието и прогресирането на заболяването:

- пациенти с риск за диагнозата СН (като лица с хипертония) са стадий А,
- лица с асимптоматична сърдечна дисфункция са стадий В,
- като лицата със симптоматична СН се групират в стадии С и D (последният представлява краен стадий на СН).

Според New York Heart Association (NYHA) функционалната класификация се фокусира повече върху физическата издръжливост при пациентите, с установена СН, степенувана от стадий I (без симптоми), през стадий IV (със симптоми при покой), като функционалната класификация на NYHA обхваща ACC/AHA стадийте С и D, и е полезна за прогнозиране. Концентрациите на sST2 били проучени съобразно четирите стадия на ACC/AHA и е доказано, че имат прогностично значение, независимо от тежестта на симптомите, съобразно критериите на NYHA.

Първият обширен анализ на sST2 при пациенти със СН стадий С и D е направен въз основа на данните, получени от проучването PRIDE (Pro-BNP Investigation of Dispnea in the Emergency Department). В продължение на година са проследени 593-ма пациенти, приети в спешни отделения с клинична картина на остра диспнея със и без СН [12]. Данните показват по-високи концентрации на sST2 при пациентите със СН, в сравнение с тези с диспнея, дължаща се на некардиологични причини, както и че стойностите на sST2 директно съответстват на тежестта на симптомите на СН, съобразно критериите на NYHA. Въпреки че в проучването PRIDE е използван ранния ELISA тест, прогностичното значение на sST2 е доказано недвусмислено – концентрациите на маркера били по-високи при пациентите, екзитирали до една година в сравнение с преживелите. В проведения мултивариационен регресионен анализ на прогностичните фактори за смъртност до 1 година, повишените концентрации на sST2 се оказват стриктен предиктор за нея в групите пациенти със и без СН. Прогностична стойност на sST2 се явява абсолютно допълнение на NT-proBNP, като пациенти с повишени нива и на NT-proBNP и на sST2 са с най-висока честота на смъртност до 1 година. Лицата с ниски стойности на sST2 и високи на NT-proBNP или с високи стойности sST2 и ниски на NT-proBNP имат средни нива на честота на смъртност, а пациенти с ниски нива и на двата показателя – най-добра краткосрочна прогноза. Първичните резултати от проучването PRIDE, в последствие са разширени до 4-годишно проследява-

не и потвърдени чрез използване на новия Presage ST2 тест. Чрез използването на комплексни мулти-вариационни анализи е установено, че повишените sST2 нива са сред най-силните индикатори за летален изход при пациенти с остра диспнея [10].

Тъй като основните данни за ролята на биомаркерите при СН се фокусират за стадий C, NYHA клас II-IV СН, изниква големият въпрос дали биомаркерите могат да бъдат използвани за определяне на риска при по-тежките форми на СН, като стадий D, или терминален стадий на СН, налагащ по-сериозни интервенции. От данните, получени от Zilinski и сътр. [24] при пациенти с напреднала СН, при които е проведено инвазивно хемодинамично мониториране с цел претрансплантационна преценка, единствено данните от sST2 са с прогностична стойност при 90-дневната прогноза, като превишават многократно резултатите от NT-proBNP, тропонина и изследването на бъбречната функция.

Установено е, че стойностите на sST2 съответстват на по-високото налягане на пълнене и е възможно да се прогнозира вероятността от липса на ефект от медикаментозна терапия при СН. Това потвърждава ролята на биомаркера при нестабилните пациенти за използване на по-инвазивни лечебни мерки.

В проучването на Shah и сътр. [19] се наблюдава, че концентрациите на sST2 съответстват на по-високи лявоентрукулни крайносistolни размери и обеми, по-слаба лявоентрукулна фракция на изтласкване, по-малка промяна на деснокамерната фракция ( $p = -0.18$ ;  $p = 0.046$ ), по-високо налягане на пулмоналната артерия ( $p = 0.26$ ;  $p = 0.005$ ) и повече дясно вентрукулна хипокинезия ( $P < 0.001$ ).

Резултатите от Penn HF study [16, 17] показват, че повишените концентрации на sST2 са силно прогностични за смъртност, независимо (и като допълнение) на натриуретичните пептиди, и еднакво полезни за прогнозата на случаи с HFpEF или HF и редуцирана EF.

Тъй като острият коронарен синдром, включващ МИ (миокарден инфаркт), вероятно е една от най-рисковите ситуации за преминаване от ACC/AHA стадий A в стадии C и D, от особена важност е разпознаването на биологичен маркер за откриване на пациентите с най-висок риск за развитие на СН. Както се предполага, при пациенти с остър МИ повишените нива на sST2 се асоциират с увеличен риск от смъртност или СН, независимо от стойностите на натриуретичните пептиди [18, 20].

Резултатите от изследване нивата на sST2 при 810 пациенти, участници в проучването Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) и ENTIRE, съобщени от Shimpo и сътр. [20], показват по-високи стойности при пациенти, които са екзитирали или са получили изостряне на СН за едномесечен период.

Стойностите на sST2 са съответствали на по-изразена хемодинамична декомпенсация и възпалително-исхемичен профил при приемане, както и е съществувала позитивна връзка със сърдечната честота, нивата на сърдечния тропонин I, C-реактивния протеин, BNP и нивата на серумния креатинин.

Sabatine и сътр. разширяват наблюдението върху 1239 пациенти с МИ със ST-сегментна елевация в проучването CLARITY-TIMI 28 [18]. При този анализ, отново е установено, че sST2 е независим от традиционните рискови фактори, включващи възраст, наличие на хипертония или предшестваш МИ или СН. Пациентите с най-високи стойности на sST2 имат 3,5 пъти по-висок риск за сърдечно-съдова смърт или СН в рамките на 30 дни, в сравнение с лицата, с най-ниски резултати на биомаркера. Посредством използването на Presage ST2 теста Kohli и сътр. показват, че при 4426 пациенти с нестабилна стенокардия и МИ с не-ST-сегментна елевация, участници в TIMI 36 студиото, концентрациите на sST2 слабо корелирали с нивата на тропонина и BNP [15]. Трябва да се отбележи, че по време на включването в проучването в популацията пациенти без симптоматична СН, стойностите на sST2  $> 35$  ng/mL са свързани с увеличен риск от сърдечно-съдово заболяване или усложнения от СН до 30 дни.

След разработването на високочувствителния Presage ST2 ELISA тест става възможно да се направи преценка на този биомаркер при здрави индивиди в проучването Framingham Heart Study. Wang и сътр. анализират резултатите от изследването на 3428 участници на средна възраст 59 години [13, 21]. Получено е голямо разнообразие от концентрации на sST2 при хора без съществени структурни сърдечни заболявания. През 11-годишното проследяване концентрациите на sST2 показват независимо и допълнително прогностично значение за начало на СН, сърдечно-съдово заболяване или летален изход, като са взети предвид клиничните и биохимичните променливи.

Тези резултати потвърждават факта, че биохимичните процеси, които ултимативно водят до симптоматична СН, всъщност са доловими много години преди да се проявят симптомите на диагнозата.

Въпреки че не е достатъчно специфичен, за да оправдае използването си като диагностичен маркер за СН, ST2 тестът се оказва мощен прогностичен фактор за риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване с различна тежест, и е постигнал качества, които оправдават широко разпространеното му клинично приложение за прогнозиране [14]. В клинична обстановка измерването на sST2 се оказва обещаващ биомаркер при определяне на стадията на СН, съобразно Американската сърдечна асоциация, и може да бъде полезен, даже при

привидно здрави лица за прогнозиране начало на сърдечно-съдови усложнения.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография

1. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure. – N. Engl. J. Med., **358**, 2008, 2148-2159.
2. Chen, A. A. et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients; results from the /PRIDE/ echocardiographic substudy. – Eur. Heart J., **27**, № 7, 839-845.
3. Coglianese, E. E. et.al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. – Clinical Chemistry, **58**, 2012, № 12, 1673-1681.
4. Daniels, L. B. et A. S. Maisel. Natriuretic peptides. – J. Am. College of Cardiology, **50**, 2007, № 25, 2357-2368.
5. Dieplinger, B. et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma – the Presage ST2 assay. – Clin. Chemica Acta, **409**, 2009, № 1-2, 33-40.
6. Dunlay, Sh. et A. Jaffe. Are Biomarkers the Answer to the Heart Failure Readmission Problem? – Clin. Chemistry, **59**, 2013, № 5, 737-739.
7. Gannon, V. et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. – Circulation Heart Failure, **2**, 2009, № 6, 684-691.
8. Iwahana, H. et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of interleukin-1 receptor related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. – Eur. J. Biochem., **264**, 1999, 2, 397-406.
9. Januzzi, J. L. Jr. ST2 as a Cardiovascular Risk Biomarker: From the Bench to the Bedside. – J. Cardiovasc. Trans. Res., 2013, published online 05 April.
10. Januzzi, J. L. Jr et al. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients. – Clin. Chemistry, **56**, 2010, № 12, 1814-1821.
11. Januzzi, J. L. Jr et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. – Archives of Internal Medicine, **155**, 2006, № 3, 315-320.
12. Januzzi, J. L. Jr et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from PRIDE study. – J. Am. College of Cardiology, **50**, 2007, № 7, 607-613.
13. Jessup, M., S. Broseña. Heart failure. – N. Engl. Med., **348**, 2003, 2007-2018.
14. van Kimmenade, R. R. et J. L. Januzzi Jr. Emerging biomarkers in heart failure. – Clin. Chemistry, **58**, 2012, № 1, 127-138.
15. Kohli, P. et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI36 trial. – Clin. Chemistry, **58**, 2012, № 1, 257266.
16. Ky, B. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. – Circulation Heart Failure, **4**, 2011, № 2, 180-187.
17. Ravi, V. et al. Serum levels of Interleukin-1-receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. – Circulation Heart Failure, **2**, 2009, 311-319.
18. Sabatine, M. S. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. – Circulation, **117**, 2008, № 15, 1936-1944.
19. Shah, R. V. et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. – Circulation Heart Failure, **2**, 2009, № 4, 311-319.
20. Shimpo, M. et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. – Circulation, **109**, 2004, № 18, 2186-2190.
21. Wang, T. J. et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. – Circulation, **126**, 2012, № 13, 1596-1604.
22. Coglianese, E. E. et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. – Clin. Chemistry, **58**, 2012, № 12, 1673-1681.
23. Yin, H. et al. IL-33 prolongs murine cardiac allograft survival through induction of TH2-type immune deviation. – Transplantation, **89**, 2010, № 10, 1189-1197.
24. Zilinski, J. L. et al. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. – Critical Care, **16**, 2012, № 4, R135.

## ПРАГОВИ СТОЙНОСТИ НА АНАТОМИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОТ КОРОНАРНАТА АНГИОГРАФИЯ, QCA И IVUS, ЗА ОТКРИВАНЕ НА ПОТЕНЦИАЛНО ХЕМОДИНАМИЧНО-ЗНАЧИМИ СТЕНОЗИ (I ЧАСТ)

### ПРАГОВИ СТОЙНОСТИ НА АНАТОМИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ОТКРИВАНЕ НА СТЕНОЗИ С $FFR \leq 0,8$

*П. Гацов и Г. Генчев*

*Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“ – София*

## TRESHOLDS OF ANATOMICAL PARAMETERS FROM CORONARY ANGIOGRAPHY, QCA AND IVUS FOR REVEALING POTENTIALLY HAEMODYNAMICALLY-SIGNIFICANT STENOSES (PART I)

### TRESHOLDS OF ANATOMICAL PARAMETERS FOR REVEALING STENOSES WITH $FFR \leq 0,8$

*P. Gatzov and G. Gentchev*

*Clinic of Cardiology, University Hospital "Lozenets" – Sofia*

#### Резюме.

Граничните по тежест стенози със стеснение на диаметъра на артерията от 40 до 70% са най-трудни за вземане на решение за или против коронарна реваскуларизация. **Целта** на нашето проучване беше да определим тези стойности на показателите от коронарната ангиография и вътресъдовия ултразвук, които с най-голяма сигурност да предскажат хемодинамичната значимост на дадена стеноза. **Материал и методи.** При 143-ма болни с гранични стенози ние извършихме визуална оценка, QCA и IVUS измервания и ги съпоставихме с резултатите от измерването на FFR в артериите. За хемодинамично значими приехме стенозите с  $FFR \leq 0,8$ . Използвахме метода на ROC кривите за определяне на праговите стойности на анатомичните показатели, за откриване на хемодинамично значими стенози. **Резултати.** Като най-добър показател за отграничаване на имащите  $FFR \leq 0,8$  за всички артерии се установи тежестта на стенозата, оценена окомерно от оператора. Вероятност за  $FFR \leq 0,8$  имат стенозите с  $\geq 58\%$  стеснение на диаметъра, оценен окомерно (чувствителност – 77%, точност – 70%, площ под кривата 0,769,  $p < 0,001$ ), следван от стеснението на площта на артерията, измерено с IVUS  $\geq 74,3\%$  (чувствителност 75%, точност 64%, площ под кривата 0,724,  $p = 0,046$ ) и минималния луменен диаметър, измерен с QCA  $\leq 1,74$  mm (чувствителност 75%, точност 60%, площ под кривата 0,653,  $p = 0,052$ ). Като най-ненадежден се очерта минималния луменен диаметър, измерен с IVUS  $\leq 2,07$  mm (чувствителност 70%, точност 62%, площ под кривата 0,703,  $p = 0,087$ ). **Заключение.** Най-голяма вероятност за хемодинамична значимост, определена като  $FFR \leq 0,8$ , имат стенозите с окомерно стеснение на диаметъра на артерията  $\geq 58\%$ , стеснение на площта от IVUS  $\geq 74,3\%$  и минимален луменен диаметър, измерен с QCA  $\leq 1,74$  mm.

#### Ключови думи:

коронарен резерв на кръвотока, частичен резерв на кръвотока, вътресъдов ултразвук, хемодинамична значимост, количествена коронарна ангиография

#### Адрес

Доц. д-р Пламен М. Гацов, дм, Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“, ул. „Козяк“ № 1, 1407 София,

#### за кореспонденция:

e-mail: plamengatzov@yahoo.com

#### Summary.

The borderline coronary stenoses with diameter reduction of the artery from 40 to 70% are most difficult for decision making for or against coronary revascularization. The aim of our study was to define the values of those parameters from coronary angiography and intravascular ultrasound that predict most reliably hemodynamic significance of one particular stenosis. **Material and methods.** In 143 patients with borderline stenoses we performed visual estimation by the operator, QCA and IVUS measurements and have compared them with the results of FFR-measurements. We accepted all lesions with  $FFR \leq 0.8$  as hemodynamically significant. We used the ROC-curves method to define the

threshold values of anatomical parameters for revealing hemodynamically-significant lesions. **Results.** The lesion severity estimated visually by the operator was found to be the best parameter for defining stenoses with  $FFR \leq 0.8$  average for all arteries. Probability of having  $FFR \leq 0.8$  was established in lesions with  $\geq 58\%$  diameter reduction, estimated visually (sensitivity 77%, accuracy 70%, area under the curve – AUC – 0,769,  $p < 0,001$ ), followed by area narrowing of the artery, measured by IVUS  $\geq 74.3\%$  (sensitivity 75%, accuracy 64%, AUC 0,724,  $p = 0,046$ ), and minimal lumen diameter, measured by QCA of  $\leq 1.74$  mm (sensitivity 75%, accuracy 60%, AUC 0,653,  $p = 0,052$ ). The less reliable parameter was the minimal lumen diameter by IVUS  $\leq 2.07$  mm (sensitivity 70%, accuracy 62%, AUC 0,703,  $p = 0,087$ ). **Conclusion.** The higher probability of hemodynamic significance, defined by  $FFR \leq 0.8$ , is observed in stenoses with visual diameter reduction of  $\geq 58\%$ , arterial area reduction by IVUS of  $\geq 74.3\%$  and minimal lumen diameter measured by QCA of  $\leq 1.74$  mm.

**Key words:** coronary flow reserve, fractional flow reserve, intra vascular ultrasound, hemodynamic significance, quantitative coronary angiography

**Address for correspondence:** Assoc. Prof. Plamen M. Gatzov, MD, PhD, Cardiology clinic, University Hospital "Lozenets", 1 Koziak St., Bg – 1407 Sofia, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

## Увод

Целта на миокардната реваскуларизация с катетърни и оперативни методи е премахване на миокардната исхемия, подобряване на симптоматиката и прогнозата при болните с исхемична болест на сърцето (ИБС). Оценката на тежестта на стенозите на коронарните артерии включва и оценка на миокардната исхемия, която те предизвикват. Тази оценка се извършва с измерване на коронарния резерв (КР) в зоната след стенозата. Доказано е, че стенози под 40% не променят КР и не налагат специално третиране, а тези над 70% почти винаги водят до понижен КР и при тях е наложителна миокардната реваскуларизация. Особено трудно е вземането на решение при граничните стенози – между 40 и 70% стеснение на диаметъра. Проблемът е от голямо значение, доколкото този вид стенози са повече от половината от откриваните с коронарография [2, 8, 18]. Създаването на ясни критерии за отграничаване на налагащите от неналагащите реваскуларизация коронарни стенози е от първостепенно значение.

## Цел

Нашето проучване целеше да се установят критерии от анатомичните изследвания – коронарната ангиография, количествената коронарна ангиография – QCA, и вътресъдовия ултразвук – IVUS, за откриване на хемодинамично значими стенози, определени като такива с  $FFR \leq 0,8$ .

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При 143-ма болни с гранични по тежест коронарни стенози (от 40 до 70% стеснение на диаметъра на артерията) от коронарната ангиография беше извършена визуална (окомерна) оценка на степен-

та на стенозата от оператора като процент стеснение на диаметъра на артерията, измервания на стенотичния участък с количествена коронарна ангиография (quantitative coronary angiography – QCA) и с вътресъдов ултразвук (intra vascular ultrasound – IVUS). Хемодинамичната значимост на стенозите беше определяна като намален коронарен резерв, измерен посредством интракоронарен водач за налягане и кръвоток – ComboWire, и анализираща апарат ComboMap. Резултатите са представяни като частичен резерв на кръвотока – fractional flow reserve – FFR, или определен с доплеров метод резерв на кръвотока – coronary flow reserve – CFR. Обект на настоящата статия са болните с намален КР, определен посредством FFR.

Ние използвахме метода на ROC кривите (receiver operating characteristics – ROC, curves), за установяване на праговите стойности на показатели от коронарната ангиографията, QCA и IVUS за откриване на функционално сигнификантни стенози, водещи до понижен КР –  $FFR \leq 0,8$ . Анализът беше направен по отделни артерии и общо за всички. При отграничаването на изследваните групи бяха изчисленени стойностите на критериите за валидизация (чувствителност, специфичност, положителна и отрицателна предсказваща стойност и точност).

## РЕЗУЛТАТИ

Получените резултати, представени на фиг. 1-9 и таблица 1, показват, че:

- При артерия ЛАД статистически значими прагови стойности могат да бъдат установени за показателите окомерна стеноза, минимален луменен диаметър – QCA, минимален луменен диаметър и стеснение на площта – IVUS;
- При артерия Лсх статистически значима прагова стойност може да се установи за показателя окомерна стеноза;



• При артерия ДКА статистически значими прагови стойности не могат да бъдат установени;

• Общо за всички артерии статистически значими прагови стойности могат да бъдат установени за показателите окомерна стеноза, минимален луменен диаметър – QCA, минимален луменен диаметър – IVUS и стеснение на площта – IVUS.

При избора на прагова величина критериите за оптимизация бяха висока чувствителност и точност. Според получените стойности на критериите за валидизация (табл. 1):

• като най-добър показател за отграничаване на имащите  $FFR \leq 0,8$  при артерия ЛАД се установи минимален луменен диаметър – QCA (чувствителност 86%, точност 73%), следван от стеснението на площта – IVUS (чувствителност 88%, точност 70%),

а като най-ненадежден се очерта окомерната стеноза (чувствителност 86%, точност 53%);

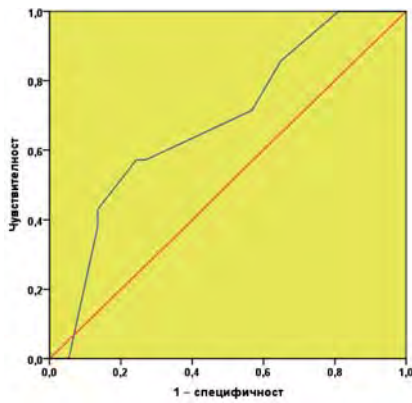
• като единствен достоверен показател за отграничаване на стенозите с  $FFR \leq 0,8$  при артерия Лсх се установи окомерната стеноза (чувствителност 100%, точност 92%);

• като най-добър показател за отграничаване на стенозите с  $FFR \leq 0,8$  общо за всички артерии се установи окомерната стеноза (чувствителност 77%, точност 70%), следван от стеснението на площта – IVUS (чувствителност 75%, точност 64%), а като най-ненадежден се очерта минималния луменен диаметър – IVUS (чувствителност 70%, точност 62%).

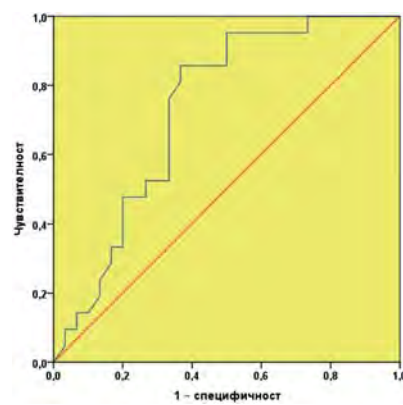
По-долу са представени ROC кривите за показателите по артерии и общо.

Таблица 1. Прагови стойности и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на  $FFR \text{ ср. } \leq 0,8$

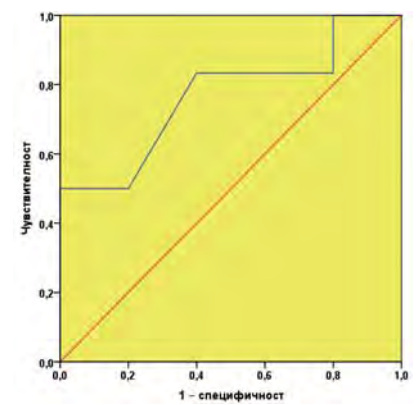
Артерия	Показател	Прагова стойност	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предсказваща стойност (%)	Отрицателна предсказваща стойност (%)	Точност (%)
ЛАД	Окомерна стеноза	$\geq 42,5\%$	86	35	43	81	53
	Стеснение на диам. – QCA	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – QCA	$\leq 1,74 \text{ mm}$	<b>86</b>	<b>63</b>	<b>62</b>	<b>86</b>	<b>73</b>
	Миним. лумен. диам. – IVUS	$\leq 1,85 \text{ mm}$	83	60	56	86	69
	Миним. лумен. площ – IVUS	–	–	–	–	–	–
	Стеснение на площта – IVUS	$\geq 74,3\%$	88	58	58	88	70
Лсх	Окомерна стеноза	$\geq 62,5\%$	<b>100</b>	<b>90</b>	<b>67</b>	<b>100</b>	<b>92</b>
	Стеснение на диам. – QCA	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – QCA	–	–	–	–	–	–
	Минимален диам. – IVUS	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. площ – IVUS	–	–	–	–	–	–
	Стеснение на площта – IVUS	$\geq 72,05\%$	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
ДКА	Окомерна стеноза	–	–	–	–	–	–
	Стеснение на диам. – QCA	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – QCA	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – IVUS	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. площ – IVUS	–	–	–	–	–	–
	Стеснение на площта – IVUS	–	–	–	–	–	–
Общо	Окомерна стеноза	$\geq 58,33\%$	<b>77</b>	<b>67</b>	<b>52</b>	<b>87</b>	<b>70</b>
	Стеснение на диам. – QCA	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – QCA	$\leq 1,74 \text{ mm}$	75	53	43	82	60
	Миним. лумен. диам. – IVUS	$\leq 2,07 \text{ mm}$	70	56	50	75	62
	Миним. лумен. площ – IVUS	–	–	–	–	–	–
	Стеснение на площта – IVUS	$\geq 74,3\%$	75	56	56	75	64



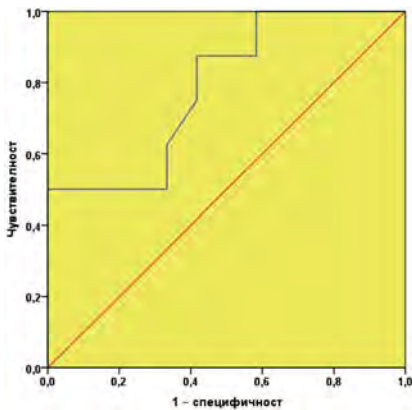
**Фиг. 1.** ROC крива на окомерна стеноза (артерия ЛАД) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на имащите FFR  $sr. \leq 0,8$  (площ под кривата 0,680,  $p = 0,024$ )



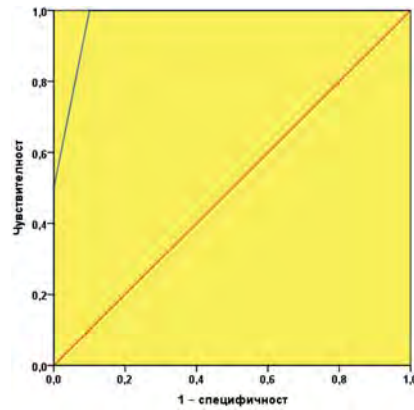
**Фиг. 2.** ROC крива на минимален луменен диаметър – QCA (артерия ЛАД) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на стенозите с FFR  $sr. \leq 0,8$  (площ под кривата 0,730,  $p = 0,006$ )



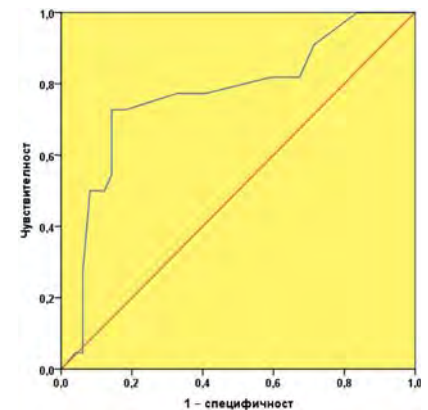
**Фиг. 3.** ROC крива на минимален луменен диаметър – IVUS (артерия ЛАД) за определяне на праговата ѝ стойност при отграничаването на имащите FFR  $sr. \leq 0,8$  (площ под кривата 0,767,  $p = 0,083$ )



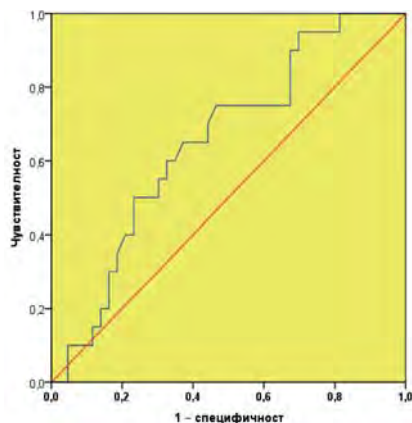
**Фиг. 4.** ROC крива на стеснение на плочта – IVUS (артерия ЛАД) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на имащите FFR  $sr. \leq 0,8$  (площ под кривата 0,786,  $p = 0,034$ )



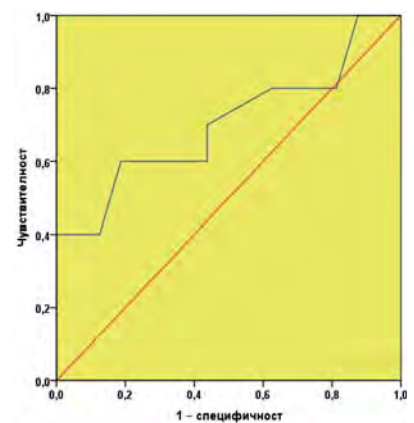
**Фиг. 5.** ROC крива на окомерна стеноза (артерия LCX) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на имащите FFR  $sr. \leq 0,8$  (площ под кривата 0,975,  $p = 0,041$ )



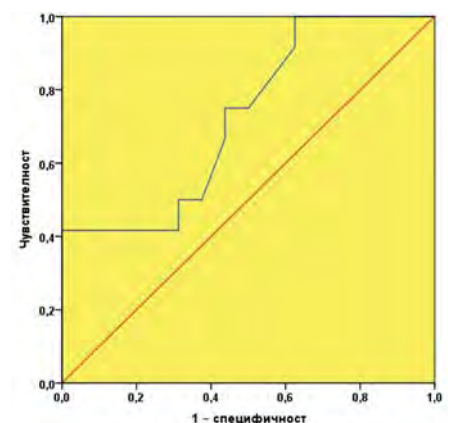
**Фиг. 6.** ROC крива на окомерна стеноза (всички артерии общо) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на стенозите с FFR  $sr. \leq 0,8$  (площ под кривата 0,769,  $p < 0,001$ )



**Фиг. 7.** ROC крива на минимален луменен диаметър – QCA (всички артерии общо) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на имащите FFR  $sr. \leq 0,8$  (площ под кривата 0,653,  $p = 0,052$ )



**Фиг. 8.** ROC крива на минимален луменен диаметър – IVUS (всички артерии общо) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на имащите FFR  $sr. \leq 0,8$  (площ под кривата 0,703,  $p = 0,087$ )



**Фиг. 9.** ROC крива на стеснение на плочта – IVUS (всички артерии общо) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на имащите FFR  $sr. \leq 0,8$  (площ под кривата 0,724,  $p = 0,046$ )

За минималния луменен диаметър – IVUS и минималната луменна площ – IVUS (артерия ЛСХ) няма достатъчно данни.

За минималния луменен диаметър – IVUS и минималната луменна площ – IVUS (артерия ДКА) няма достатъчно данни.

## Обсъждане

Коронарната ангиография е основен метод за инвазивно изследване на коронарните артерии (КА) и оценка на тежестта на техните атеросклеротични промени. В ежедневната практика тя е и най-често използваният метод за преценка на необходимостта от коронарна ревазуларизация с катетърни или оперативни методи. Този подход макар и широко практикуван, страда от редица недостатъци, дължащи се както на методологични, така и на субективни причини. Методологичните грешки се дължат на неточността на оценката на коронарната стеноза по „луменограмата“ от коронарната ангиография, поради два факта:

1. **Дифузността на атеросклеротичните промени** – атеросклеротични изменения (вкл. високо-степенни стеснения) има в много “нормално изглеждащи” коронарни сегменти при болните с ИБС [14].

2. **Съдовото ремоделиране**, което може да бъде **отрицателно** – освен натрупването на плаката, просветът на съда се намалява и от общото стесняване на външния размер (свиване) на съда, **индиферентно** – плаката се абсорбира от разширяващия се съд и диаметърът на просвета се запазва, и **положително** – атеросклеротичната плака се абсорбира от разширяващата се артерия и луменът се увеличава, заедно с външния диаметър на съда (Glagov, 1987) [5]. Субективната грешка е присъща на оценката от страна на оператора. За да бъде избегната, е създаден методът на компютризирано измерване на степента на стенозата – т.нар. количествена коронарна ангиография (quantitative coronary angiography – QCA) [11, 16, 17, 23]. Субективната грешка, която се получава при визуалната (окомерна) преценка на тежестта на стенозата се дължи на склонността на окото на оператора да надценява стенози в обсега от 55 до 99% стеснение на диаметъра на съда и да подценява тези между 30 и 55% [19]. Според много автори, използването на QCA значително би намалило извършването на ненужни коронарни интервенции. Надценяването на стенозите преди коронарна интервенция и подценяването на остатъчните стеснения след нея, вероятно, отразява „оптимистичната преценка“ от страна на оператора на резултатите от процедурата [1]. Прилагането на количествена коронарна ангиография намалява субективизма

в преценката на стенозата, но страда от същите методологични грешки. Контролът чрез оценка на тежестта на стенозата от няколко оператори намалява възможността от грешка, но не я премахва напълно [13]. Вътресъдовият ултразвук (intravascular ultrasound – IVUS) значително подобрява точността на измерванията на съдовите параметри, но не премахва недостатъците на чисто морфологичната оценка на тежестта на атеросклеротичните изменения. Няколко проучвания (DEFER, FAME 1, FAME 2) доказаха, че особено при граничните по тежест коронарни стенози – тези с редукция на диаметъра на съда от 40 до 70%, коронарната ревазуларизация трябва да се води по функционални критерии – т.е. с доказване на хемодинамична значимост на стенозата, отколкото по чисто анатомични показатели [6, 15, 20, 21]. Изследването обаче на коронарния резерв в катетеризационната лаборатория е свързано с определени умения, необходимата апаратура и не на последно място – с изразходване на немалко финасови средства. Поради това е разбираемо желанието на интервенционната общност да се подобри представата ни за връзката между анатомия и физиология, с цел по-добър ревазуларизационен подход.

В опит да открият ясни анатомични критерии, по които да се предскаже, че дадена стеноза ще е хемодинамично значима, множество автори съпоставят анатомични с функционални показатели [4, 7, 12, 18, 22]. Въпреки това, такива критерии не са изработени, а проучванията показват голям разбой в резултатите. Откриване на подобни критерии беше и целта на настоящото изследване.

Като най-добър показател за отграничаване на имащите  $FFR \leq 0,8$  за всички артерии се установи *тежестта на стенозата, оценена окомерно*. Според нашите резултати вероятност за  $FFR \leq 0,8$  имат стенозите с  $\geq 58\%$  стеснение на диаметъра, оценен окомерно (чувствителност 77%, точност 70%, площ под кривата 0,769,  $p < 0,001$ ) (табл. 1 и фиг. 1-9 в *Резултати*). На следващо място се оказва показателят *стеснение на площта на артерията, измерено с IVUS  $\geq 74,3\%$*  (чувствителност 75%, точност 64%, площ под кривата 0,724,  $p = 0,046$ ), след него беше *минималният луменен диаметър, измерен с QCA  $\leq 1,74$  mm* (чувствителност 75%, точност 60%, площ под кривата 0,653,  $p = 0,052$ ), а като най-ненадежден се очерта *минималния луменен диаметър, измерен с IVUS  $\leq 2,07$  mm* (чувствителност 70%, точност 62%, площ под кривата – 0,703,  $p = 0,087$ ) (таблица 1 в *Резултати*). Тези данни се доближават много до установените от други автори, като Koh и сътр., които откриват прагова стойност от  $\geq 53\%$  за окомерно определена тежест на стенозата и  $\geq 70\%$  за стеснение на площта, оценена с IVUS

[12], като и на С. Briguory и сътр., които установяват стойности на минимален луменен диаметър  $\leq 1,8$  mm и на стеснение на площта, определена с IVUS от  $\geq 70\%$  [3]. По същият начин Kang и сътр. откриват, че стеснението на площта на артерията, оценена с IVUS  $\geq 72\%$  най-добре предсказва функционална сигнификантност на стенозата ( $FFR \leq 0,8$ ) [10]. Естествено, нашият резултат за прагова стойност на минималния луменен диаметър се различава от намерената от други автори за стеноза на ствола на ЛКА [9], доколкото основната ни група болни са със стенози не на ствола на артерията, а на нейните клонове, които са с по-малък диаметър.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Най-голяма вероятност за хемодинамична значимост, определена като  $FFR \leq 0,8$  при нашите болни, имат стенозите с окомерно стеснение на диаметъра  $\geq 58\%$ , стеснение на площта на артерията, измерено с IVUS  $\geq 74,3\%$  и минимален луменен диаметър, измерен с QCA  $\leq 1,74$  mm.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография

- Aschermann, M. et J. J. Ferguson. Visual and quantitative evaluation of coronary findings in patients with percutaneous transluminal coronary angiography. – *Vnitr. Lek.*, **39**, 1993, № 7, 645-650.
- Ben-Dor, I., R. Torguson, T. Deksissa et al. Intravascular lumen area parameters for assessment of physiological ischemia by fractional flow reserve in intermediate coronary artery stenosis. – *Cardiovasc. Revasc. Med.*, **13**, 2012, № 3, 177-182.
- Briguory, C., A. Anzuini, F. Airoidi et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. – *Am. J. Cardiol.*, **87**, 2001, № 2, 136-141.
- Fischer, J. J., H. Samady, J. A. McPherson, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus FFR for native coronary narrowings of moderate severity. – *Am. J. Cardiol.*, **90**, 2002, № 3, 210-215.
- Glagov, S., E. Weisenberg, C. K. Zarins et al. Compensatory enlargement of various human atherosclerotic arteries. – *NEJM*, **316**, 1987, 1371-1375.
- Hamilos, M., O. Muller, T. Cuisset et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. – *Circulation*, **120**, 2009, 1505-1512.
- Hao, P. Y., A. H. Chen, X. D. Song et al. A comparative study of target vessels assessment by three and two dimensional quantitative coronary X-ray angiography and visual estimation. – *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao*, **31**, 2011, № 2, 333-337
- Heller, L. I., C. Cates, J. Popma et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease. Comparison with 201Tl imaging and coronary arteriography. – *Circulation*, **96**, 1997, 484-490.
- Jasti, V., E. Ivan, V. Yalamanchili et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. – *Circulation*, **110**, 2004, № 18, 2831-2836.
- Kang, S. J., J. Y. Lee, J. M. Ahn et al. Intravascular ultrasound-derived predictors for fractional flow reserve in intermediate left main disease. – *JACC Cardiovasc. Interv.*, **4**, 2011, № 11, 1168-1174.
- Keane, D., J. Haase, C. I. Slager et al. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems. Results and implications from a multicenter study using a standardized approach. – *Circulation*, **91**, 1995, 2174-2183.
- Koh, J. L., B. K. Koo, J. H. Kim, et al. Relationship between fractional flow reserve and angiographic and intravascular ultrasound parameters in ostial lesions: major epicardial vessels versus side branch ostial lesions. – *JACC Cardiovasc. Interv.*, **5**, 2012, № 4, 409-415.
- Kussmaul, W. G. 3rd, R. L. Popp et J. Norcini. Accuracy and reproducibility of visual coronary artery stenosis estimates using information from multiple observers. – *Clin. Cardiol.*, **15**, 1992, № 3, 154-162.
- Mintz, G., J. A. Painter, A. D. Pichard et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. – *J. Am. Coll Cardiol.*, **25**, 1995, 1479-1985.
- Pijls, N. H. J., P. Van Schaardenburgh, G. Manoharan et al. Percutaneous coronary interventions in functionally non-significant stenoses: 5-year follow-up of the DEFER study. – *J. Am. Coll Cardiol.*, **49**, 2007, 2105-2111.
- Reiber, J. H. C., B. Goedhart, G. J. Brand et al. Quantitative coronary angiography: current status and future. – *Heart Vessels*, **812**, 1997, 201-211.
- Reiber, J. H. C. In vivo comparison of different quantitative edge detection systems used for measuring coronary arterial diameters. – *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, **34**, 1995, 81.
- Shin, D. H., B. K. Koo, K. Waseda et al. Discrepancy in the assessment of jailed side-branch lesions by visual estimation and quantitative coronary angiography analysis. – *Cathet. Cardiovasc. Interv.*, **78**, 2011, № 5, 720-726.
- Stiel, G. M., G. K. Lund, K. P. Schaps et al. Visual estimation or quantitative measurement of coronary stenoses: significance of „prima vista” PTCA. – *Z. Kardiol.*, **86**, 1997, № 3, 189-195.
- Tonino, P. A. et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. Fractional reserve versus angiography in multivessel evaluation. – *J. Am. Coll Cardiol.*, **55**, 2010, № 25, 2816-2821.
- Tonino, P. A. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary interventions. – *N. Engl. J. Med.*, **360**, 2009, № 3, 213-224.
- Toth, F., M. Hamilos, S. Pyxaras et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve in 4000 coronary stenoses. – *Eur. Heart J.*, 2014, Mar 18: Epub ahead of print
- Zweit, P. M. J. et J. H. C. Reiber. A new approach for the quantification of complex lesion morphology: The gradient field transform; basic principles and validation results. – *J. Am. Coll Cardiol.*, **24**, 1994, 216-224.

## ПРАГОВИ СТОЙНОСТИ НА АНАТОМИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОТ КОРОНАРНАТА АНГИОГРАФИЯ, QCA И IVUS, ЗА ОТКРИВАНЕ НА ХЕМОДИНАМИЧНО-ЗНАЧИМИ СТЕНОЗИ (II ЧАСТ)

### ПРАГОВИ СТОЙНОСТИ НА АНАТОМИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ОТКРИВАНЕ НА СТЕНОЗИ СЪС CFR < 2,0

*П. Гацов и Г. Генчев*

*Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“ – София*

## TRESHOLDS OF ANATOMICAL PARAMETERS FROM CORONARY ANGIOGRAPHY, QCA AND IVUS FOR REVEALING POTENTIALLY HAEMODYNAMICALLY-SIGNIFICANT STENOSES (PART II)

### TRESHOLDS OF ANATOMICAL PARAMETERS FOR REVEALING STENOSES WITH CFR < 2,0

*P. Gatzov and G. Gentchev*

*Clinic of Cardiology, University Hospital "Lozenets" – Sofia*

#### Резюме.

**Целта** на настоящото проучване беше да се установят тези показатели от анатомичната оценка на коронарните стенози, които най-точно да предскажат намален коронарен резерв, определен като CFR < 2,0. **Материал и методи.** В проучването бяха включени 143 болни с гранични по тежест коронарни стенози, оценени от оператора визуално като от 40 до 70% стеснение на лумена на артерията. При всички тях освен визуалната оценка, тежестта на стенозата беше оценена с количествена коронарна ангиография – QCA, и вътресъдов ултразвук – IVUS. С помощта на метода на ROC (receiver operating characteristics) кривите, бяха определени анатомичните показатели, предсказващи хемодинамична значимост на стенозите. За определяне на праговите стойности бяха използвани показателите за валидизация чувствителност и точност. **Резултати.** Общо за всички артерии най-точни критерии за предсказване на CFR < 2,0 бяха: стеснение на площта на артерията  $\geq 69,5\%$  (чувствителност 81%, точност 74%, площ под кривата 0,773,  $p = 0,006$ ), следван от минимална луменна площ  $\leq 5,2 \text{ mm}^2$  (чувствителност 87%, точност 61%, площ под кривата 0,726,  $p = 0,027$ ) и минимален луменен диаметър от IVUS  $\leq 2,12 \text{ mm}$  (чувствителност 81%, точност 65%, площ под кривата 0,722,  $p = 0,027$ ). Като най-ненадежден се очерта показателят окомерна тежест на стенозата  $\geq 45,8\%$  (чувствителност 79%, точност 60%, площ под кривата 0,748,  $p = 0,001$ ). **Заключение.** Най-висока предсказваща стойност за хемодинамична значимост, определена като CFR < 2,0, имат стенозите със стеснение на площта  $\geq 69,5\%$ , с минимална луменна площ  $\leq 5,2 \text{ mm}^2$  и минимален луменен диаметър от IVUS  $\leq 2,12 \text{ mm}$ , и окомерна стеноза  $\geq 45,8\%$ .

#### Ключови думи:

коронарен резерв на кръвотока, частичен резерв на кръвотока, вътресъдов ултразвук, хемодинамична значимост, количествена коронарна ангиография

#### Адрес

Доц. д-р Пламен М. Гацов, дм, Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“, ул. „Козяк“ 1, 1407, София, България, e-mail:

#### за кореспонденция:

plamengatzov@yahoo.com

#### Summary.

The **aim** of current study was to define those parameters from the anatomical evaluation of coronary arteries that most accurately predict hemodynamic significance, estimated as CFR < 2.0. **Material and methods.** The study included 143 patients with intermediate severity coronary lesions, estimated visually by the operator as having 40 to 70% diameter reduction of the artery. In all of them, besides visual estimation, stenosis severity was estimated by quantitative coronary angiography – QCA, and intravascular ultrasound – IVUS. Using the method of ROC (receiver operating characteristics) – curves we defined the anatomical parameters predicting hemodynamic significance of stenosis. For defining the threshold value validation parameters of sensitivity and accuracy have been used. **Results.** For all arteries the most accurate criteria predicting CFR < 2.0 were as follows: area reduction  $\geq 69.5\%$  (sensitivity 81%, accuracy 74%, area under the curve – AUC 0,773,  $p = 0,006$ ), followed

by minimal lumen area  $\leq 5.2 \text{ mm}^2$  (sensitivity 87%, accuracy 61%, AUC 0,726,  $p = 0,027$ ) and minimal lumen diameter by IVUS  $\leq 2.12 \text{ mm}$  (sensitivity 81%, accuracy 65%, AUC 0,722,  $p = 0,027$ ). Less reliable parameter was the visual estimation of stenosis  $\geq 45.8\%$  (sensitivity 79%, accuracy 60%, AUC 0,748,  $p = 0,001$ ). **Conclusion.** The highest predicting value for hemodynamic significance, defined as CFR  $< 2.0$ , was found in stenoses with area reduction  $\geq 69.5\%$ , minimal lumen area  $\leq 5.2 \text{ mm}^2$ , minimal lumen diameter by IVUS  $\leq 2.12 \text{ mm}$ , and visual stenosis estimation  $\geq 45.8\%$ .

**Key words:** coronary flow reserve (CFR), fractional flow reserve (FFR), intra vascular ultrasound (IVUS), hemodynamic significance, quantitative coronary angiography (QCA)

**Address** Assoc. Prof. Plamen M. Gatzov, MD, PhD, Cardiology Clinic, University Hospital "Lozenets", 1 Koziak Str., Bg – 1407  
**for correspondence:** Sofia, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

## Увод

През последните 20 години измерването на коронарния резерв (КР) в катетеризационна лаборатория се превърна във важен метод за оценка на тежестта на стенозите на коронарните артерии [7, 8, 11, 12]. То се използва в допълнение към станандартното анатомично изследване с коронарна ангиография, вътресъдов ултразвук (intra vascular ultrasound – IVUS), оптично-кохерентна томография (optical coherence tomography – OCT) и др. [17]. Понастоящем в катетеризационните лаборатории се използват основно два катетърни метода за измерване на КР – доплер-базираният метод за определяне на резерва на коронарния кръвоток (coronary flow reserve – CFR) и базираният на отношението на налягането преди и след стенозата частичен резерв на кръвотока (fractional flow reserve – FFR) [1, 2, 15, 16]. Тези методи дават информация за функционалната значимост – т.е. за потенциала на дадена стеноза да предизвика исхемия. Това дава отговор на важния въпрос да се извърши, или не коронарна реваскуларизация с катетърни (перкутанна коронарна интервенция – ПКИ) или оперативни методи (аорто-коронарен байпас – АКБ) [9, 16, 19, 20].

## Цел

Целта на настоящото проучване беше да се открият онези показатели от ангиографските и IVUS изследвания на коронарните артерии, които най-точно да предскажат хемодинамична сигнификантност на дадена стеноза, определена като понижен коронарен резерв – CFR  $< 2,0$ .

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При 143-ма болни с гранични по тежест коронарни стенози (от 40 до 70% стеснение на диаметъра на артерията) от коронарната ангиография беше определяна степента на коронарната стеноза като процент от диаметъра на артерията визуално (окомерно) от оператора, извършени бяха измервания

на стенозичния участък с количествена коронарна ангиография (quantitative coronary angiography – QCA) и с вътресъдов ултразвук (intra vascular ultrasound – IVUS).

Хемодинамичната значимост на стенозите беше определяна като намален коронарен резерв, измерен посредством интракоронарен водач за налягане и кръвоток – ComboWire, и анализиращ апарат ComboMap. Резултатите са представяни като частичен резерв на кръвотока – fractional flow reserve – FFR, или определен с доплеров метод резерв на кръвотока – coronary flow reserve – CFR. Обект на изследването са болните с намален КР, определен посредством CFR.

За определяне на праговите стойности на анатомичните показатели използвахме методът на ROC (receiver operating characteristics) кривите. Като доказателство за понижен КР приемаме общоприетата стойност на CFR  $< 2,0$ . Анализът беше направен по отделни артерии и общо за всички тях. Отново бяха използвани критериите за валидизация: чувствителност, специфичност, положителна, отрицателна предсказваща стойност и точност, при разграничаването на изследваните групи.

## РЕЗУЛТАТИ

Получените резултати са показани на фигури 1-7 и таблица 1.

Ние установихме, че:

- При артерия ЛАД статистически значими прагови стойности могат да бъдат установени за показателите окомерна стеноза и стеснение на площта – IVUS;
- При артерия Лсх статистически значими прагови стойности могат да бъдат установени за показателите стеснение на диаметъра – QCA, и минимален луменен диаметър – QCA;
- При артерия ДКА статистически значими прагови стойности могат да бъдат установени за минимален луменен диаметър – IVUS;
- Общо за всички артерии статистически значими прагови стойности могат да бъдат установени за

показателите окомерна стеноза, минимален луменен диаметър – IVUS, минимална луменна площ и стеснение на площта – IVUS.

При избора на прагова величина критериите за оптимизация бяха: висока чувствителност и точност. Според получените стойности на критериите за валидизация (табл. 1):

- като най-добър показател за разграничаване на имащите  $CFR \leq 2$  при артерия ЛАД се установи стеснение на площта – IVUS (чувствителност 93%, точност 76%), следван от окомерна стеноза (чувствителност 86%, точност 70%);

- като най-добър показател за разграничаване на имащите  $CFR < 2$  при артерия Лсх се установи минимален луменен диаметър – QCA (чувствителност 100%, точност 100%), следван от стеснение на

диаметъра – QCA (чувствителност 100%, точност 86%);

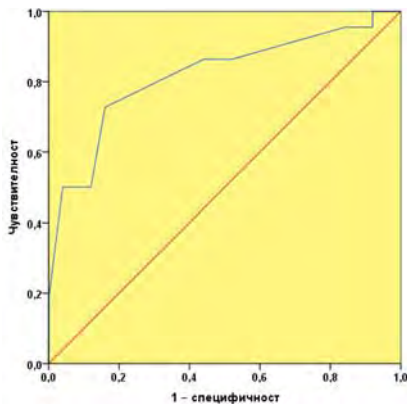
- като единствен показател за разграничаване на имащите  $CFR < 2$  при артерия ДКА се установи минимален луменен диаметър – IVUS (чувствителност 100%, точност 73%);

- като най-добър показател за разграничаване на имащите  $CFR < 2$  общо за всички артерии се установи стеснение на площта – IVUS (чувствителност 81%, точност 74%), следван от минимална луменна площ – IVUS (чувствителност 87%, точност 61%), а като най-ненадежден – окомерна стеноза (чувствителност 79%, точност 60%).

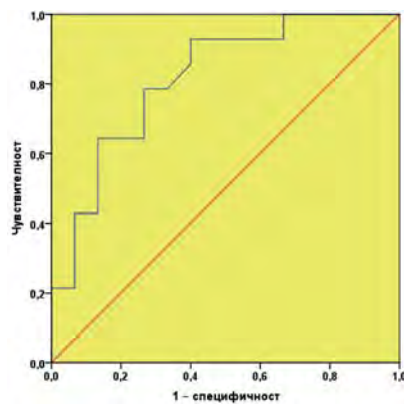
На фигурите са представени ROC кривите за съответните прагови стойности на показателите по артерии и общо.

**Таблица 1. Прагови стойности и стойности на критериите за валидизация при разграничаването на  $CFR < 2,0$**

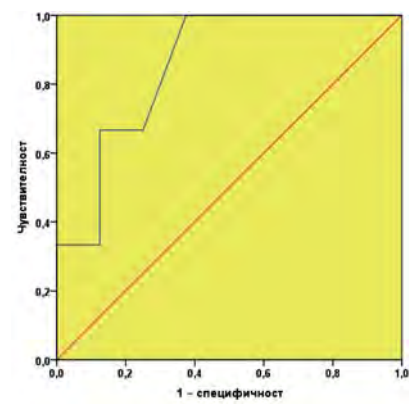
Артерия	Показател	Прагова стойност	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предсказваща стойност (%)	Отрицателна предсказваща стойност (%)	Точност (%)
ЛАД	Окомерна стеноза (%)	$\geq 47,5\%$	86	56	63	82	70
	Стеснение на диам. – QCA (%)	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – QCA (mm)	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – IVUS (mm)	–	–	–	–	–	–
	Стеснение на площта – IVUS (mm <sup>2</sup> )	$\geq 66,8\%$	<b>93</b>	<b>60</b>	<b>68</b>	<b>90</b>	<b>76</b>
Лсх	Окомерна стеноза (%)	–	–	–	–	–	–
	Стеснение на диам. – QCA (%)	$\geq 45,2\%$	100	83	50	100	86
	<b>Миним. лумен. диам. – QCA (mm)</b>	$\leq 1,65 \text{ mm}$	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	Миним. лумен. диам. – IVUS (mm)	–	–	–	–	–	–
	Миним. луменна площ – IVUS (mm <sup>2</sup> )	–	–	–	–	–	–
Стеснение на площта – IVUS (%)	–	–	–	–	–	–	
ДКА	Окомерна стеноза (%)	–	–	–	–	–	–
	Стеснение на диам. – QCA (%)	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – QCA (mm)	–	–	–	–	–	–
	<b>Миним. лумен. диам. – IVUS (mm)</b>	$\leq 2,15 \text{ mm}$	<b>100</b>	<b>63</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>73</b>
	Миним. луменна площ – IVUS (mm <sup>2</sup> )	–	–	–	–	–	–
Стеснение на площта – IVUS (%)	–	–	–	–	–	–	
Общо	Окомерна стеноза (%)	$\geq 45,8\%$	79	45	51	75	60
	Стеснение на диам. – QCA (%)	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – QCA (mm)	–	–	–	–	–	–
	Миним. лумен. диам. – IVUS (mm)	$\leq 2,12 \text{ mm}$	81	50	59	75	65
	Миним. луменна площ – IVUS (mm <sup>2</sup> )	$\leq 5,2 \text{ mm}^2$	87	39	54	78	61
<b>Стеснение на площта – IVUS (%)</b>	$\geq 69,5\%$	<b>81</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	<b>81</b>	<b>74</b>	



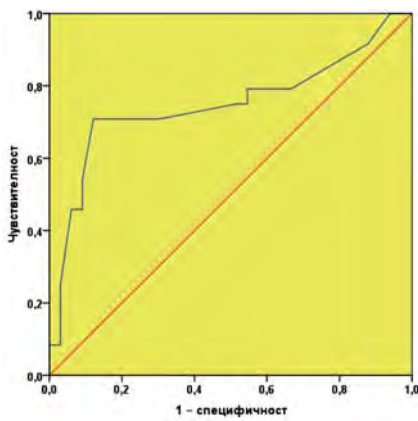
**Фиг. 1.** ROC крива на окомерна стеноза (артерия ЛАД) за определяне праговата ѝ стойност при разграничаването на имащите  $CFR < 2$  (площ под кривата 0,817,  $p < 0,001$ )



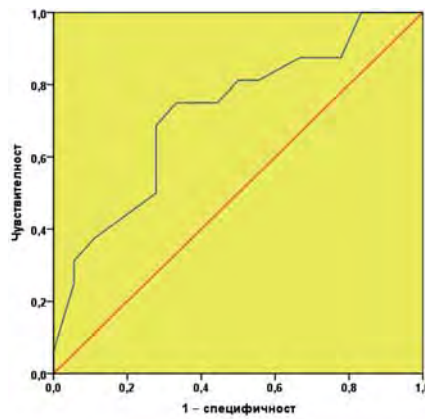
**Фиг. 2.** ROC крива на стеснение на плащта – IVUS (артерия ЛАД) за определяне праговата ѝ стойност при разграничаването на имащите  $CFR < 2$  (площ под кривата 0,817,  $p = 0,004$ )



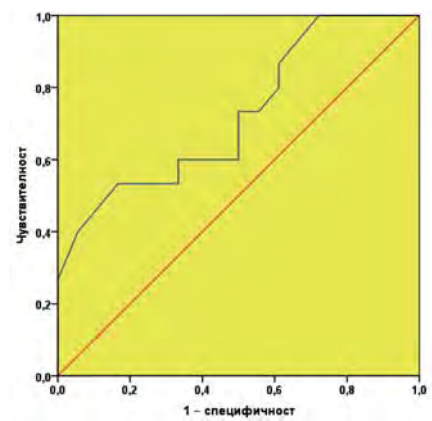
**Фиг. 3.** ROC крива на минимален луменен диаметър – IVUS (артерия ДКА) за определяне праговата му стойност при разграничаването на имащите  $CFR < 2$  (площ под кривата 0,854,  $p = 0,083$ )



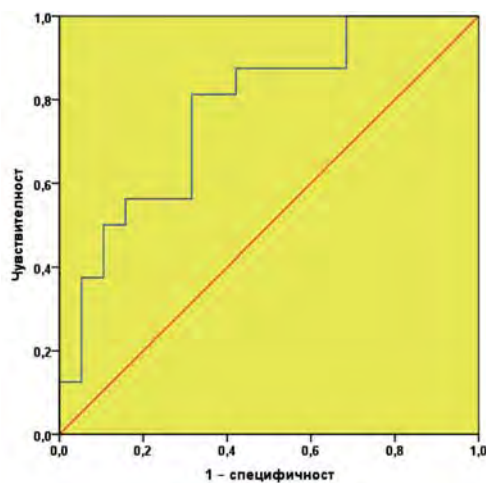
**Фиг. 4.** ROC крива на окомерна стеноза (артерии общо) за определяне праговата ѝ стойност при разграничаването на имащите  $CFR < 2$  (площ под кривата 0,748,  $p = 0,001$ )



**Фиг. 5.** ROC крива на минимален луменен диаметър – IVUS (всички артерии общо) за определяне праговата му стойност при разграничаването на имащите  $CFR < 2$  (площ под кривата 0,722,  $p = 0,027$ )



**Фиг. 6.** ROC крива на минимална луменна площ – IVUS (всички артерии общо) за определяне праговата ѝ стойност при разграничаването на имащите  $CFR < 2$  (площ под кривата 0,726,  $p = 0,027$ )



**Фиг. 7.** ROC крива на стеснение на плащта – IVUS (всички артерии общо) за определяне праговата ѝ стойност при разграничаването на имащите  $CFR < 2$  (площ под кривата 0,773,  $p = 0,006$ )



За минимален луменен диаметър – IVUS и минимална луменна площ (артерия ЛСХ) няма достатъчно данни.

### ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото проучване си поставихме за цел да определим тези показатели от коронарната ангиография и вътресъдовия ултразвук, които най-точно да предскажат хемодинамична сигнификантност на стенозата, определена като резерв на кръвотока под 2,0 (CFR < 2,0). CFR се определяше с частта от ComboWire, измерваща скоростта на кръвотока на основата на принципа на Доплер. Точността на измерваните стойности на КК и КР с помощта на доплеров метод са доказани в експериментални условия [3, 4, 5]. Оценката на коронарния резерв с помощта на скоростта на кръвотока отразява истинското състояние на кръвоснабдяването в дадена миокардна зона, отчитайки както съпротивлението, оказвано от коронарната стеноза, така и промените в общата хемодинамика и микросъдовото русло. Поради последните две влияния този показател се смята за по-неспецифичен за определяне тежестта на коронарната стеноза, отколкото FFR. Сравнение на CFR с показатели от коронарната ангиография и IVUS практически липсват в литературата, за разлика от такива с FFR [6, 10, 13, 14, 18]. Това прави изследването ни особено интересно. Ние открихме стойности на показателите на коронарната ангиография и IVUS, които могат да предскажат понижен CFR в зоната след дадена коронарна стеноза (табл. 1). Общото впечатление е, че процент стеснение на диаметъра и площта на артерията е по-нисък от предсказващия сигнификантен FFR  $\leq 0,8$ . Фактът може да се дължи на успоредното засягане на микросъдовете при тези болни, което намалява максималния кръвоток по време на миокардната хиперемия, в допълнение към това от епикардната стеноза. Това показва, че FFR, макар и стенозо-специфичен, не е достатъчно показателен за действителното състояние на КК и КР в зоната след дадена стеноза. Докато FFR дава представа за обструкцията, която оказва конкретната епикардната стеноза, и за необходимостта от нейната реваскуларизация, то CFR дава данни за общия исхемичен потенциал в дадената миокардна зона и отражението, което той може да окаже като цяло на сърцето.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване показва, че най-голяма вероятност да покажат CFR под 2,0 имат стенозите

с редуция на площта  $\geq 69,5\%$ , минимална луменна площ  $\leq 5,2 \text{ mm}^2$ , минимален луменен диаметър  $\leq 2,12 \text{ mm}$ , оценени с IVUS и със стеснение на диаметъра, определено окомерно от оператора  $\geq 45,8\%$ .

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография

1. De Bruine, B., J. Bartunek, S. U. Sys et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index and fractional flow reserve. – *Circulation*, **94**, 1996, 1842-1949.
2. De Bruine, B., T. Baudhuin, J. A. Melin et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurement in humans. Validation with positron emission tomography. – *Circulation*, **89**, 1994, № 3, 1013-1022.
3. Dib, N., T. Bajwa, Y. Shalev et al. Validation of Doppler FloWire for measurement of coronary flow reserve in humans. – *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, **45**, 1998, № 4, 382-385.
4. Donohue, T. J., M. J. Kern, F. Aguirre et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenosis: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **22**, 1993, 449-458.
5. Doucette, J. W., P. D. Corl, H. M. Payne et al. Validation of a Doppler guidewire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. – *Circulation*, **85**, 1992, 1899-1911.
6. Fischer, J. J., H. Samady, J. A. McPherson et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus FFR for native coronary narrowings of moderate severity. – *Am. J. Cardiol.*, **90**, 2002, № 3, 210-215.
7. Gould, K. L., R. L. Kirkeeide et M. Buchi. Coronary flow reserve as a measure of stenosis severity. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **15**, 1990, 459-474.
8. Gould, K. L., K. Lipscomb et G. W. Hamilton. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. – *Am. J. Cardiol.*, **33**, 1974, 87-94.
9. Hamilos, M., O. Muller, T. Cuisset et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. – *Circulation*, **120**, 2009, 1505-1512.
10. Hao, P. Y., A. H. Chen, X. D. Song, et al. A comparative study of target vessels assessment by three and two dimensional quantitative coronary X-ray angiography and visual estimation. – *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao*, **31**, 2011, № 2, 333-337.
11. Kern, M. J., B. de Bruine et N. H. J. Pijls. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **30**, 1997, 613-620.
12. Kern, M. J. Curriculum in interventional cardiology: Coronary pressure and flow measurements in the cardiac catheterization laboratory. – *Cathet. Cardiovasc. Interv.*, **54**, 2001, 378-400.
13. Koh, J. L., B. K. Koo, J. H. Kim et al. Relationship between fractional flow reserve and angiographic and intravascular ultrasound parameters in ostial lesions: major epicardial vessels versus side branch ostial lesions. – *JACC Cardiovasc. Interv.*, **5**, 2012, № 4, 409-415.

14. Koo, B. K., H. M. Yang, J. H. Doh et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations. – *JACC Cardiovasc. Interv.*, 4, 2011, № 7, 803-811.
15. Pijls, N. H., B. De Bruyne, K. Peels et al. Measurement of fractional reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. – *N. Engl. J. Med.*, 334, 1996, 1703-1708.
16. Pijls, N. H. J., P. Van Schaardenburgh, G. Manoharan et al. Percutaneous coronary interventions in functionally non-significant stenoses: 5-year follow-up of the DEFER study. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49, 2007, 2105-2111.
17. Pyxaras, S. A., S. Tu, E. Barbato et al. Quantitative angiography and optical coherence tomography for the functional assessment of nonobstructive coronary stenoses: comparison with fractional flow reserve. – *Am. Heart J.*, 116, 2013, № 6, 1010-1018.
18. Shin, D. H., B. K. Koo, K. Waseda et al. Discrepancy in the assessment of jailed side-branch lesions by visual estimation and quantitative coronary angiography analysis. – *Cathet. Cardiovasc. Interv.*, 78, 2011, № 5, 720-726.
19. Tonino, P. A. et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. Fractional reserve versus angiography in multivessel evaluation. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55, 2010, № 25, 2816-2821.
20. Tonino, P. A. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary interventions. – *N. Engl. J. Med.*, 360, 2009, № 3, 213-224.

## ИНИЦИАЛНА ТЕРАПИЯ НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ В БЪЛГАРИЯ – РЕЗУЛТАТИ ОТ НАЦИОНАЛЕН, ПРОСПЕКТИВЕН, ОБСЕРВАЦИОНЕН РЕГИСТЪР

Д. Раев<sup>1</sup> и Д. Баркалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ „Св. Анна” – София; <sup>2</sup>Актавис

## INITIAL THERAPY OF ARTERIAL HYPERTONIA IN BULGARIA – RESULTS OF A NATIONWIDE, PROSPECTIVE OBSERVATIONAL REGISTRY

D. Raev<sup>1</sup> and D. Barkalova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital “Sveta Anna” – Sofia; <sup>2</sup>Actavis

### Резюме.

**Предпоставка и цел:** Редица изследвания показаха, че по-ранното постигане на оптимален контрол на артериалната хипертония се асоциира с по-добра сърдечно-съдова прогноза. Видът на инициалната антихипертензивна терапия има голямо значение за бързината на постигане на контрол на артериалното налягане (АН) и от там за сърдечно-съдовата прогноза. В достъпната литература има единични публикации върху предпочитаната от лекарите в реалната практика стратегия за инициална терапия на артериалната хипертония (АХ), а у нас този въпрос не е изследван. Целта на настоящото изследване е да се оцени терапевтичната стратегия в България за начално лечение на АХ при нелекувани хипертоници. **Материал и методи:** Изследването по дизайн е национален, многоцентров, проспективен, наблюдационен регистър без фармакологична интервенция. В него участват 770 лекари и 5878 медикаментозно нелекувани хипертоници на средна възраст 57 години. **Резултати:** Над 90% от пациентите имат сърдечно-съдови рискови фактори. 26% от тях са с асоциирани клинични състояния, а 28% имат таргет органи увреди. Преобладават хипертониците с лек/умерен риск (SCORE) – 65%, като останалите 35% са с висок/много висок риск. При 74% от случаите се предпочита да се стартира с комбинирана терапия и само при 26% с монотерапия. Само при 17% от пациентите се прилага самостоятелна терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК), докато при 57% се предпочита свободна комбинация – при 23% с участие на ФДК и при 34% без участие на ФДК. **Заключение:** У нас се предпочита да се започва лечение със свободна комбинирана антихипертензивна терапия. За разлика от добре подобрите медикаментозни класове при ФДК, при свободните комбинации рядко се предпочитат препоръчителните комбинации, което се отразява негативно върху постигнатия оптимален контрол на АН.

### Ключови думи:

инициална терапия, артериална хипертония, фиксирани дозови комбинации

### Адрес

за кореспонденция: Проф. д-р Д. Раев, дмн, УМБАЛ „Св. Анна”, ул. “Д. Моллов” № 1, 1750 София, e-mail: draevbg56@yahoo.com

### Summary:

**Aim:** A series of studies showed that early achievement of optimal control over arterial hypertension (AH) is associated with improved cardiovascular prognosis. The type of initial anti-hypertensive therapy is of a great importance for promptness of achieving control over arterial pressure (AP) and hence for cardiovascular prognosis. Available literature contains single reports on the physicians preferred in real practice strategy for initial therapy of AH and this issue was never studied in our country. The aim of this study is to evaluate therapeutic strategy for initial treatment of AH in untreated hypertensive patients in Bulgaria. **Material and methods:** The study design is a nationwide, multicenter, prospective, observational registry without pharmacological intervention. The study includes 770 physicians and 5,878 medicinally untreated hypertensive patients at the average age of 57 years. **Results:** More than 90% of patients have cardiovascular risk factors. 26% of them have associated clinical conditions, and 28% has target visceral injuries. Hypertensive patients with low/moderate risk (SCORE) prevail – 65%, and the rest 35% has high/very high risk. In 74% of cases it is preferred that combined therapy is started and only in 26% – monotherapy is started. Therapy with fixed dose combinations (FDCs) alone is applied only in 17%, while free combination is preferred in 57% – in 23% with participation of FDCs and in 34% – without participation of FDCs. **Conclusion:** In Bulgaria it is preferable to start treatment with free combined anti-hypertensive therapy. Unlike appropriately selected medication classes in FDCs, recommended combinations are rarely preferred in free combinations, which reflects negatively on achieved optimal control over AP.

### Key words:

initial therapy, arterial hypertension, fixed dose combinations

### Address

for correspondence: Prof. D. Raev, MD, DSci, UMBAL “Sveta Anna”, 1 D. Mollov St., Bg – 1750 Sofia, e-mail: draevbg56@yahoo.com

Известно е, че постигането на оптимален контрол на АН намалява риска от инсулт с 35% и риска от миокарден инфаркт с 20% [1]. От друга страна, редица изследвания показваха, че по-ранното постигане на оптимален контрол е за предпочитане, тъй като се асоциира с по-добра сърдечно-съдова прогноза [2]. При инициране с комбинирана антихипертензивна терапия и специално с фиксирани дозови комбинации (ФДК) по-рано и при повече пациенти се постига оптимален контрол на АН, отколкото при стартиране с монотерапия или със свободна комбинирана терапия [3-6]. Всичко това показва, че видът на инициалната антихипертензивна терапия има голямо значение за бързината на постигане на контрол на АН и оттам за сърдечно-съдовата прогноза. В достъпната литература има единични публикации върху предпочитаната от лекарите в реалната практика стратегия за инициална терапия на артериалната хипертония (АХ), а у нас този въпрос не е изследван.

Целта на настоящото проучване е да се оцени терапевтичната стратегия в България за начално лечение на АХ при нелекувани хипертоници, т.е. с какво се започва лечението на АХ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследването по дизайн е национален, многоцентров, проспективен, наблюдателен регистър без фармакологична интервенция. В него участваха 770 лекари (ОПЛ – 77%, и кардиолози – 23%) от цялата страна (фиг. 1). *Включващи критерии* за пациентите бяха: 1) възраст над 18 години; 2) медикаментозно нелекувана АХ през последните 3 месеца и 3) подписано информирано съгласие за участие в проучването според регулациите на „Добра клинична практика“ за многоцентрови клинични изпитвания. *Исключващи критерии* бяха: 1) бременност и кърмачество и 2) психични отклонения, влияещи върху придържането към назначената терапия. Процедурите по регистъра са представени на фиг. 2. Провеждани са 5 визити за период от една година. На първата визита след получаване на информираното съгласие се регистрираха наличните рискови фактори, асоциирани клинични състояния [7], антропометрични показатели, стандартните лабораторни изследвания и антихипертензивната терапия. При последната визита пациентите попълваха въпросник на Morisky с цел да се оцени мотивацията им за лечение и информираността им за ефекта от придържане към терапията. Сърдечно-съдовият риск бе оценяван по SCORE. Включени са 5878 пациенти, от които 5611 завършиха едногодишното проследяване.

Клиничната характеристика на групата е представена на фиг. 3. Преобладават жените, средната възраст е 57 г., средното АН съответства на I степен

АХ. При голяма част от изследваните се откриват метаболически синдром и централно затлъстяване, като само 23% пациенти са с нормално телесно тегло.

## РЕЗУЛТАТИ

При голяма част от пациентите преди започване на лечението са открити рискови фактори (РФ) – при 90% от тях дислипидемия, при 29% фамилна обремененост за ИБС, при 28% тютюнопушене и при 14% захарен диабет. 26% от пациентите бяха с асоциирани клинични състояния, а 28% имаха таргет органични увреди. Преобладават хипертониците с лек/умерен риск – 65%, като останалите 35% са с висок/много висок риск. Средното време на започване на терапия бе 4 г. след диагностициране на АХ.

На фиг. 4. е представена използваната терапевтична стратегия за инициална терапия. При 74% от случаите е предпочетено да се стартира с комбинирана терапия и при 26% с монотерапия. Само при 17% от пациентите се прилага самостоятелна терапия с ФДК, докато при 57% се предпочита свободна комбинация – при 23% с участие на ФДК и при 34% без участие на ФДК.

Бета-блокери (ББ), ангиотензин рецепторни блокери (АРБ) и АСЕ инхибиторите са най-често използваните класове за инициална терапия, независимо от избора на терапевтична стратегия. Диуретиците (Д) и калциевите антагонисти (КА) се използват при 30% от пациентите, а с останалите класове се стартира инцидентно (фиг. 5).

Монотерапията се стартира най-често също с ББ, АСЕ инхибитор или АРБ, но в друго съотношение (фиг. 6). От ББ в 54% от случаите изборът е върху вазодилатиращите. На второ място се предпочитат КА, като в 85% преобладават дихидропиридиновите КА. Само при 4% от случаите диуретиците са първо средство, като в 86% са от тиазидния клас.

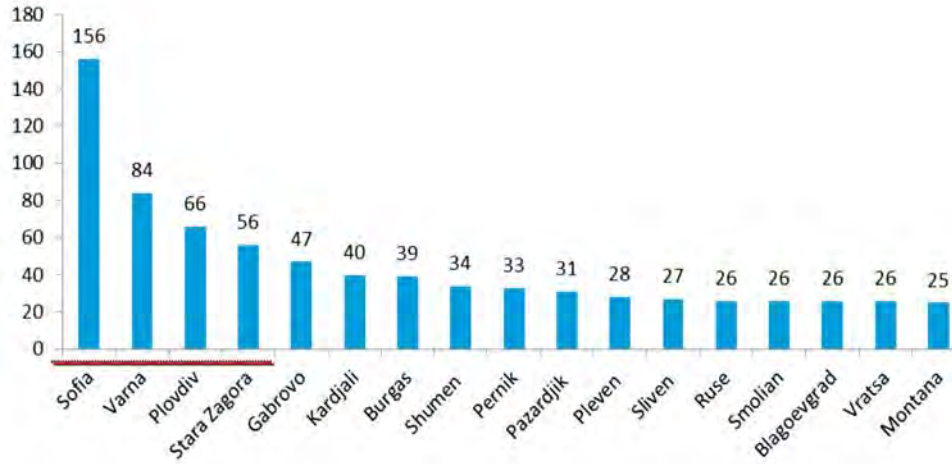
При 38% от пациентите, започнали комбинираната терапия, се предпочитат 2 класа, при 25% – 3 класа, и при 11% от пациентите се е наложило да се стартира с медикаменти от 3 класа. Най-честата двойна комбинация, с която се стартира комбинирано лечение се състои от АРБ + Д (28%) (фиг. 7). Почти 2 пъти по-рядко се стартира с АСЕ инхибитор + Д (15%). По-рядко се използват останалите възможни комбинации. При 24% от пациентите двойната комбинация включва АРБ/АСЕ инхибитор + ББ. Най-честата тройна комбинация е между АРБ, КА и Д.

Най-често използваната от наличните у нас ФДК е АРБ + Д – при 54% от пациентите. По-рядко се прилагат комбинациите АСЕ инхибитор + Д (21%) и АСЕ инхибитор + КА (12%) (фиг. 9). Като цяло предпочитанието към ФДК е слабо – само при 48% от пациентите на лечение с 2 класа и само при 1% от

лекуваните с 3 класа приложените комбинации са под формата на ФДК.

Най-честата свободна комбинация, невключваща ФДК, е АСЕ инхибитор + ББ (фиг. 10). Най-препоръчваните от гайдлайните комбинации (АСЕ инхибитор/АРБ + КА, АСЕ инхибитор/АРБ + Д) се прилагат по-рядко от приемливите (ББ + Д) и от малко ефективните комбинации (АРБ + ББ, АСЕ инхибитор + ББ).

На фиг. 11 е представена честотата на постигнат контрол на АН (< 140/90 mm Hg) по визити в зависимост от терапевтичната стратегия. На 12-ия месец от стартиране на терапията 71% от пациентите, започнали с монотерапия, 64% от тези с ФДК и 53% от лицата, чиято начална терапия е със свободни комбинации, нормализират АН.



Фиг. 1. Разпределение на 770 центъра в страната

Инф. съгласие РФ, АКС Антропометрия Лаб. резултати Терапия	АН				Morisky въпросник
	Терапия	Терапия	Терапия	Терапия	
<b>Визит 1</b>	<b>Визит 2</b> 2 месец ± 2 седм.	<b>Визит 3</b> 4 месец ± 2 седм.	<b>Визит 4</b> 6 месец ± 2 седм.	<b>Визит 5</b> 12 месец ± 2 седм.	

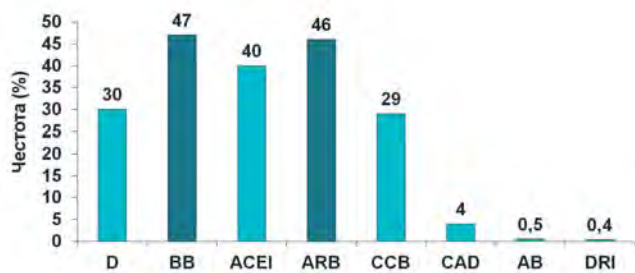
Фиг. 2. Процедури по визити. РФ = рискови фактори, АКС = асоциирани клинични състояния, АН = артериално налягане

- М/Ж – 47%/53%
- Средна възраст – 57.2 г.
- АН – 146.4/90 mm Hg
- BMI – 28.5
- Коремна обиколка: М – 100.1 см, Ж – 93 см
- Наднормено тегло – 44% (Ж – 42%, М – 48%)
- Затлъстяване – 33% (Ж – 31%, М – 35%)
- Центр. затлъстяване – 63% (Ж – 59%, М – 67%)
- Метаболитен синдром – 54% (Ж – 56%, М – 52%)

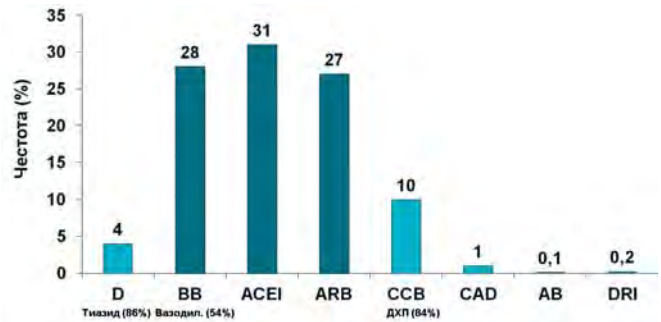
Фиг. 3. Клинична характеристика на групата. М = мъже, Ж = жени, BMI – индекс на телесна маса



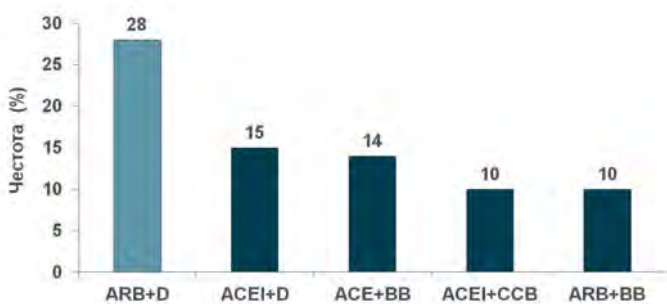
Фиг. 4. Използвана терапевтична стратегия за инициална терапия. ФДК = фиксирана дозова комбинация



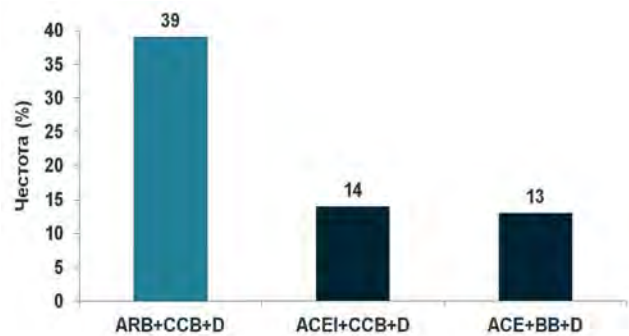
**Фиг. 5.** Честота на използвани антихипертензивни класове в цялата група. D = диуретици, BB = бета-блокери, ACEI = ACE инхибитори, ARB = APБ, CCB = калциеви антагонисти, CAD = централно действащи агенти, AB = алфа-блокери, DRI = директни ренинови инхибитори



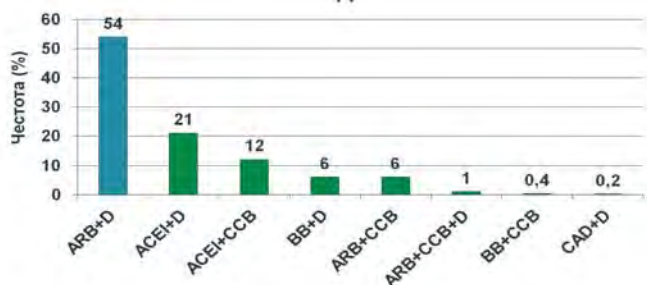
**Фиг. 6.** Честота на използвани медикаментозни класове при монотерапия. D = диуретици, BB = бета-блокери, ACEI = ACE инхибитори, ARB = APБ, CCB = калциеви антагонисти, CAD = централно действащи агенти, AB = алфа-блокери, DRI = директни ренинови инхибитори



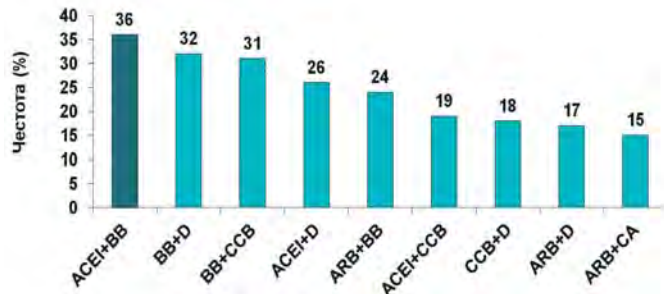
**Фиг. 7.** Честота на използвани двойни комбинации. D = диуретици, BB = бета-блокери, ACEI = ACE инхибитори, ARB = APБ, CCB = калциеви антагонисти



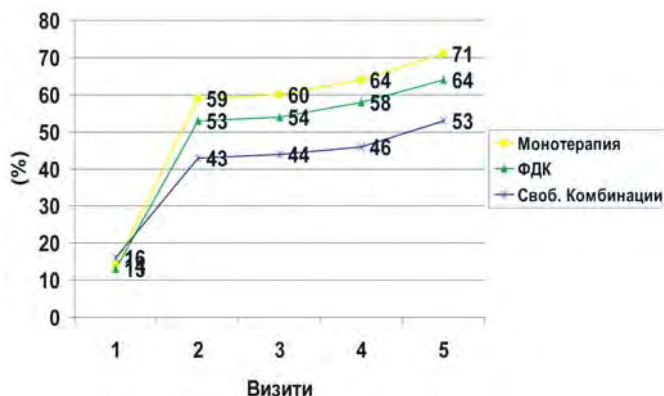
**Фиг. 8.** Честота на използвани тройни комбинации. D = диуретици, BB = бета-блокери, ACEI = ACE инхибитори, ARB = APБ, CCB = калциеви антагонисти



**Фиг. 9.** Честота на използвани ФДК. D = диуретици, BB = бета-блокери, ACEI = ACE инхибитори, ARB = APБ, CCB = калциеви антагонисти



**Фиг. 10.** Честота на използвани свободни комбинации, невключващи ФДК. D = диуретици, BB = бета-блокери, ACEI = ACE инхибитори, ARB = APБ, CCB = калциеви антагонисти



**Фиг. 11.** Честота на нормализирано АН (<math>< 140/90 \text{ mm Hg}</math>) по визити в зависимост от терапевтичната стратегия. ФДК

## ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от този първи за страната ни регистър, отразяващ реалната клинична практика показват, че лечението на АХ започва със средно 4-годишно забавяне от откриването ѝ. При повечето пациенти стартирането на терапията се извършва с комбинации, включващи най-често 2 медикаментозни класа. Използването на ФДК като инициална терапия е слабо, предпочитат се свободните комбинации. При свободните комбинации често се използват слабо ефективни съчетания на лекарствени класове.

В нашата страна минават средно 4 години от установяване на АХ до началото на лечението ѝ. Скорошно изследване в САЩ показва, че само 56% от възрастните пациенти са започнали лечение на 20-ия месец след откриване на АХ [8]. Закъснението при по-младите хипертоници на възраст под 39 г. е още по-голямо – само при 34% от тях е стартирано лечение на 20-ия месец след диагностицирането на АХ. Прави впечатление, че още преди да започне терапията при голяма част от пациентите са налице асоциирани клинични състояния и увреда на таргетните органи, което потвърждава идеята, че лечението на АХ у нас започва твърде късно след началото ѝ.

При 74% от случаите в България е предпочетено да се стартира с комбинирана терапия и само при 26% – с монотерапия, което показва, че нашите лекари са информирани за актуалните тенденции в инициалната терапия. За разлика от нас, в другите страни се предпочита при около 80% от случаите да се стартира с монотерапия [3, 6, 7]. Различията може да се дължи на факта, че данните за инициална терапия в различните страни са малко на брой и дори най-новите публикации представят анализ на данни от преди 5-15 г., което е значителен период за тази сфера с динамично променяща се стратегия. Съгласно JNC 8 и ESH комбинираната терапия е показана като инициална при АН  $\geq 160/100$  mm Hg и/или при пациенти с висок/много висок сърдечно-съдов риск [7, 9]. У нас дори при пациентите с АХ I ст. се предпочита да се стартира с комбинирана терапия – 73% от болните са лекувани с комбинация от медикаментозни класове, като при тези с АХ II и III ст. честотата е по-висока – 75% ( $p < 0.0001$ ). Този подход отговаря на най-актуалните тенденции за начална терапия на АХ [4, 5, 10, 11, 12].

В сравнение с другите страни използването на ФДК обаче е много по-рядко. В България само при 17% от пациентите се започва самостоятелна терапия с ФДК, докато при 57% се предпочита свободна комбинация с участие (23%) или без участие (34%) на ФДК. Още по-показателен е фактът, че само при половината от пациентите, използващи 2 лекарствени класа, те са им били предписани под фор-

мата на ФДК. В противоположност на нас, в другите държави при пациентите, започнали с комбинирана терапия, преобладават тези на ФДК. Вурд и сътр. демонстрират, че през 2007 г. в САЩ от започналите лечение с 2 медикаментозни класа хипертоници при 86% те са били под формата на ФДК [10]. Като се има предвид положителният ефект на ФДК върху кълмплайънса на пациентите и от там върху контрола на АН [6, 13] приложението на ФДК като инициална терапия у нас следва да се насърчи. Данните ни показват, че стартирането с ФДК реализира оптимален контрол на АН при по-голяма част от пациентите (64%) в сравнение със свободните комбинации (53%). Това е в съответствие с данните от наличните ретроспективни изследвания [4, 5, 6, 13]. Не бива да се забравя и фактът, че при свободните комбинации често са били използвани съчетания на медикаментозни класове, които не са препоръчителни и са с ниска ефективност, като ACE инхибитор + ББ, АРБ + ББ [7, 11]. Най-високата честота на постигнат контрол е регистрирана при стартиране с монотерапия, което най-вероятно се дължи на по-ниската степен АХ при тези пациенти.

В нашата страна монотерапията най-често се стартира с ББ (28%), ACE инхибитор (31%) или АРБ (27%), на второ място с КА (10%) и на трето с диуретици (4%), за разлика от САЩ, където най-предпочитани са ACE инхибитор (28%), ББ (21%) и диуретиците (20%), а КА (17%) и АРБ (7%) се предписват по-рядко [6], т.е. у нас предпочитанието е към РААС брокери, което може да се приеме, че е удачно за изследваната популация – кавказка раса и средна възраст 57 г. По отношение на компонентите на ФДК прави впечатление предпочитанието към комбинацията АРБ + Д пред ACE инхибитор + Д за разлика от САЩ, където е обратното [6]. Най-вероятно различията се дължи на факта, че данните на цитираното изследване са от 2004-2008 г., когато приложението на АРБ е по-малко [6].

Тревожена е високата честота (24%) на използване на ниско ефективни съчетания на класове (АРБ/ACE инхибитор + ББ) под форма на двойни свободни комбинации, което показва недостатъчна информираност на участниците относно принципите на комбинираната антихипертензивна терапия. За сравнение сходни анализи в САЩ демонстрират много по-ниска честота на приложение на подобни комбинации – 3.1% (за периода 2004-2009 г.), 2.6% (за периода 2002-2007 г.) [6, 10].

Силните страни на това изследване са: 1) проспективния му характер; 2) включването на пациенти от реалната практика, което позволява да се анализира стратегията за инициална терапия в реални условия, извън системата на клиничните проучвания; 3) обхващането на всички географски райони

на страната, предаващо репрезентативност на резултатите; 4) относително големия брой участващи лекари и пациенти. Изследването има и лимитации, като обсервационния си характер и липсата на данни за кмплайънса към терапията.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У нас антихипертензивната терапия стартира 4 г. след откриването на хипертонията при оформени вече таргетни органи и увреди и асоциирани клинични състояния. Предпочитаната терапия е комбинираната – с два лекарствени класа под формата на свободна комбинация. Използването на фиксирани дозови комбинации за инициална терапия е по-слабо от препоръчаното в ръководствата. За разлика от добре подбраните медикаментозни класове при ФДК, при свободните комбинации често се предпочитат по-ниско ефективни съчетания, което се отразява негативно върху постигнатия оптимален контрол на АН. Резултатите от настоящото проучване дават основни насоки за работа в бъдеще за оптимизиране на инициалната антихипертензивна терапия с цел по-бързо постигане и при повече пациенти на контрол на АН.

*Изследването е реализирано с изследователски грант на Актавис*

### Библиография

1. Rosendorff, C., H. R. Black, C. P. et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. – *Circulation*, **115**, 2007, № 21, 2761-2788.
2. Weber, M. A., S. Julius, S. E. Kjeldsen et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. – *Lancet*, **363**, 2004, № 9426, 2049-2051.
3. Weir, M. R., D. Levy, N. Crikelair et al. Time to achieve blood pressure goal: influence of dose of valsartan monotherapy and valsartan and hydrochlorothiazide combination therapy. – *Am. J. Hypertens.*, **20**, 2007, № 7, 807-815.
4. Gradman, A. H., H. Parisé, P. et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. – *Hypertension*, **62**, 2013, № 2, 309-318.
5. Corrao, G., F. Nicotra, A. Parodi et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. – *Hypertension*, **58**, 2011, № 4, 566-572.
6. Egan, B. M., D. Bandyopadhyay, S. R. Shaftman et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. – *Hypertension*, **59**, 2012, № 6, 1124-1131.
7. Mancia, G et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). – *Eur. Heart J.*, **34**, 2013, № 28, 2159-2219.
8. Johnson, H. M., C. T. Thorpe, C. M. et al. Antihypertensive medication initiation among young adults with regular primary care use. – *J. Gen. Intern. Med.*, **29**, 2014, № 5, 723-731.
9. James, P. A., S. Oparil, B. L. Carter et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). – *JAMA*, **311**, 2014, № 5, 507-520.
10. Byrd, J. B., C. Zeng, H. M. Tavel et al. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension. – *Am. Heart J.*, **162**, 2011, № 2, 340-346.
11. Gradman, A. H., J. N. Basile, B. L. Carter et G. L. Bakris. American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. – *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, **13**, 2011, № 3, 146-154.
12. Basile, J. N. et M. J. Bloch. Analysis of recent papers in hypertension. Initial combination therapy provides more prompt blood pressure control and reduces cardiovascular events but remains underutilized. – *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, **15**, 2013, № 8, 523-525.
13. Bronsert, M. R., W. G. Henderson, R. Valuck et al. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DART-Net) study. – *J. Am. Board Fam. Med.*, **26**, 2013, № 5, 529-538.



## СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИСТРОФИНОПАТИИ (ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ТИП ДЮШЕН И ТИП БЕКЕР)

*М. Господинова<sup>1</sup>, Т. Чамова<sup>2</sup>, В. Гергелчева<sup>2</sup>, И. Търнев<sup>2,3</sup> и С. Денчев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, Медицински институт на МВР – София

<sup>2</sup>Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска” – София

<sup>3</sup>Департамент по когнитивни науки и психология, Нов български университет – София

## CARDIAC INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH DYSTROPHINOPATHIES (DUCHENNE AND BECKER MUSCULAR DYSTROPHIES)

*M. Gospodinova<sup>1</sup>, T. Chamova<sup>2</sup>, V. Guergelcheva<sup>2</sup>, I. Tournev<sup>2,3</sup> and S. Denchev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology, Medical Institute of Ministry of Interior

<sup>2</sup>Clinic of Neurology, University Hospital “Alexandrovskia”

<sup>3</sup>Department of cognitive science and psychology, New Bulgarian University

**Резюме.** Прогресивните мускулни дистрофии (ПМД) тип Дюшени и тип Бекер са наследствени заболявания, които засягат и сърдечния мускул. Целта на проучването е да се установят наличието, честотата и тежестта на сърдечното засягане при тези пациенти. Изследвани са 53 пациенти от мъжки пол, генетично верифицирани – 45 с ПМД тип Дюшен и 8 с тип Бекер. Проведени са клиничен преглед, ЕКГ и трансторакална ехокардиография. Левокамерна (ЛК) систолна дисфункция е установена при 24,4% от пациентите с Дюшен, а при 53,3% от пациентите има данни за отклонение в ЛК диастолна функция. При половината от пациентите с БМД има данни за ЛК систолна дисфункция. Ранното установяване на сърдечно увреждане при пациентите с дистрофинопатии спомага за своевременно започване на лечение с АСЕ инхибитори и бета-блокери и за подобряване на прогнозата при тези пациенти.

**Ключови думи:** мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер, сърдечно засягане, ЛК функция

**Адрес за кореспонденция:** д-р Мариана Господинова, Клиника по кардиология, Медицински институт на МВР, 1606 София, бул. “Скобелев” № 79, тел: +359898254738, e-mail: maryvg2009@yahoo.com

**Summary.** Duchenne and Becker muscular dystrophies are hereditary diseases, with cardiac involvement. The aim of the study was to look for the presence, the type and the severity of cardiac involvement in these patients. We evaluated 53 male patients, genetically verified – 45 patients with Duchenne and 8 with Becker. A clinical exam, ECG and transthoracic echocardiography were performed. Left ventricular (LV) systolic dysfunction was found in 24.4% of the patient with Duchenne and in 53.3% of the patients there was impairment of the diastolic function. In half of the patients with Becker there was LV systolic dysfunction. Early detection of cardiac involvement and the start of treatment with ACE inhibitors and beta blockers improve the prognosis of the patients with dystrophinopathies.

**Key words:** Duchenne and Becker muscular dystrophy, cardiac involvement, LV function

**Address for correspondence:** Mariana Gospodinova, MD, Clinic of Cardiology, Medical Institute of Ministry of Interior, Bg – 1606 Sofia, 79 Skobelev Blvd., tel.: +359898254738, e-mail: maryvg2009@yahoo.com

Прогресивните мускулни дистрофии (ПМД) тип Дюшен и тип Бекер са наследствени заболявания, причинени от мутации в дистрофиновия ген, който е локализиран в X хромозомата. Проявяват се

клинично с прогресираща мускулна слабост, достигаща до тежка инвалидизация, дихателна недостатъчност, дилатативна кардиомиопатия (ДКМП) и сърдечна недостатъчност. Тези две форми на дис-

трофинопатии се различават помежду си по началото, тежестта на симптоматиката и скоростта на прогресия на заболяването [13].

Мутациите в дистрофиновия ген се унаследяват Х-рецесивно и боледуват момчета. Жените са носители и предават заболяването на своите синове с риск от 50% за раждане на болно момче [1]. В много редки случаи могат да бъдат засегнати жени, но с по-лека клинична изява [3].

Дистрофинът е цитоскелетен протеин, намиращ се по вътрешната повърхност на сарколемата. Той е част от дистрофин-асоциирания гликопротеинов комплекс, който осигурява здравата механична връзка между вътреклетъчния цитоскелет на мускулната фибрилла с извънклетъчния матрикс и играе ролята на стабилизатор на сарколемата по време на мускулните съкращения [23]. При ПМД тип Дюшен се установява почти пълна липса на дистрофин. При ПМД тип Бекер той е абнормен или намален.

ПМД тип Дюшен е най-честата и тежка форма на мускулна дистрофия с най-тежко засягане на сърцето [7, 35]. С напредване на заболяването нарушенията в белодробната и сърдечната функция допринасят значително за влошаване на прогнозата. Напредъкът в лечението на дихателната недостатъчност, включително с механична вентилация, води до удължаване на живота на тези пациенти [12]. Това извежда на преден план сърдечното засягане като основна причина за заболяемост и смъртност, което изисква насочено внимание към ранното му диагностициране и своевременно започване на съответно лечение.

**Целта на проучването** е да се установят наличието, честотата и тежестта на сърдечното засягане при пациенти с дистрофинопатии – прогресивна мускулна дистрофия тип Duchenne и тип Becker.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 53-ма генетично верифицирани пациенти с дистрофинопатии – 45 пациенти с ПМД тип Дюшен и 8 с ПМД тип Бекер. Средната възраст на пациентите с ПМД тип Дюшен е  $11,5 \pm 4,3$  год. с вариация от 6 до 23 год., а на пациентите с ПМД тип Бекер е  $27,6 \pm 10,3$  год., между 25 и 47 год.

Осъществена е цялостна и задълбочена клинична оценка на пациентите чрез снемане на подробна анамнеза и пълен физикален статус. При всички е измерено АН в легнало положение след 5 min покой. Сърдечната честота е измерена чрез аускултация на сърце за една минута.

Регистрирана е 12-канална електрокардиография (ЕКГ). Абнормна ЕКГ е дефинирана като наличие на един или повече от следните белези: ритъм, различен от синусов, проводни нарушения (десен бедрен блок, ляв бедрен блок, атрио-вентрикуларен

блок, ляв преден хемиблок, ляв заден хемиблок), отклонения в ST-сегмента и Т-вълната, псевдоинфарктен образ, удължаване на QT-интервала.

Проведена е стандартна трансторакална ехокардиография (ЕхоКГ) – М-mode, двуразмерна, цветен, пулсов, непрекъснат и тъканен Doppler (TDI) [14]. Използваните показатели за ЛК систолна функция са теледиастолен размер (ТДР), телесистолен размер (ТСР), фракция на скъсяване (ФС), теледиастолен обем (ТДО), телесистолен обем (ТСО), фракция на изтласкване (ФИ). Левокамерните (ЛК) обеми и ФИ са измерени по метода на Симпсон от апикална позиция в две равнини (4-кухини и 2-кухини) [21]. При пациентите под 16 г. е използван **Z-score** за оценка и сравнение на измерените ЛК размери (патологичен Z-score > 2) [24]. Z-score се изчислява на базата на телесната повърхност. Диастолната функция е оценена посредством пулсов доплер с пробен обем на върха на платната на митралната клапа в диастола за оценка на диастолния митрален кръвоток и пулсов тъканен доплер на пръстена на митралната клапа – септум и латерална стена. Използваните показатели от митралния диастолен кръвоток са максималната скорост на ранно диастолично пълнене (Е-вълна), максималната скорост на пълнене в теледиастола (А-вълна), съотношение на Е/А, време на децелерация (DT). Използваните показатели, измерени с пулсов TDI, са ранна миокардна диастолична скорост ( $e'$ ), късна миокардна диастолична скорост ( $a'$ ), съотношение на Е/ $e'$  ср. Стойностите от измерванията с доплер-ЕхоКГ са в резултат от усредняване на 3 последователни цикъла. Тежестта на диастолична дисфункция е определена според препоръките на Американското дружество по ехокардиография (ASE) [31]. Показатели за оценка на дясна камера (ДК) са размерите и дебелината на свободна стена на ДК, систолното налягане в ДК (СНДК), систолното движение на равнината на трикуспидалния пръстен (TAPSE), s-вълна – максимална миокардна систолна скорост на трикуспидалния пръстен [19].

## РЕЗУЛТАТИ

### Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен

От изследваните 45 болни при 23-ма (51,1%) е невъзможна самостоятелна походка, като най-младият пациент в инвалидна количка е на 9 год. Петима от пациентите (11,1%) са с изразена хронична дихателна недостатъчност от рестриктивен тип на неинвазивна вентилация в амбулаторни условия. Най-младият пациент от тази група е на 12 год. Симптоми на изявена сърдечна недостатъчност (затруднено дишане) са установени при двама пациенти – на 16 и 20 г. (4,4%). Най-честото оплакване е от

сърцебиене. При 16 (35,6%) от пациентите има данни за синусова тахикардия ( $СЧ > 100$  уд./min), средна сърдечна честота  $114 \pm 11,5$  уд./min. За цялата група пациенти, средната  $СЧ$  е  $97 \pm 15,6$  уд./min.  $СЧ$  е най-висока в по-ранната детска възраст (6-7 г.) и след 17-годишна възраст. Най-висока  $СЧ$  е регистрирана при пациент на 6 г. –  $138$  уд./min и при пациент на 20 г. –  $131$  уд./min. Други, неспецифични оплаквания са от прекордиална болка, палпитации, като не се наблюдава зависимост от възрастта. Всички пациенти са с нормално артериално налягане, средно систолно АН  $113,8 \pm 10,5$  mm Hg и средно диастолно АН  $75 \pm 5,4$  mm Hg. Демографските и клиничните резултати са представени в табл. 1.

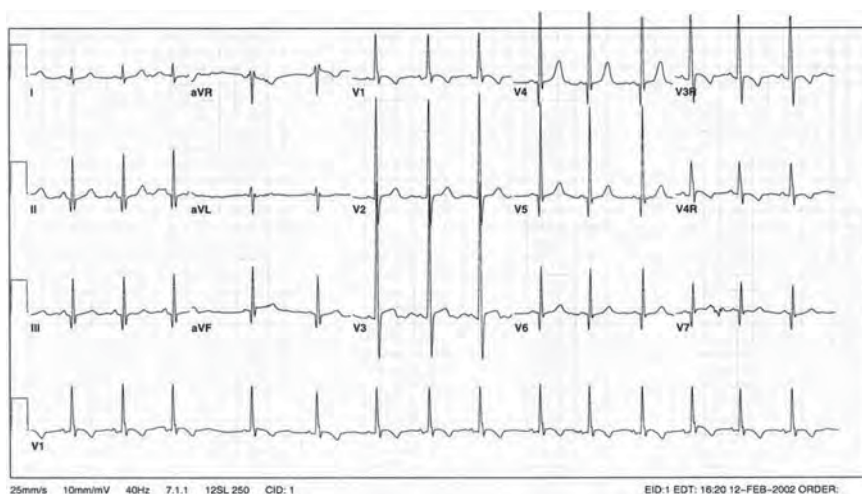
При всички пациенти с ДМД са регистрирани специфични промени в ЕКГ като високи R-зъбци във V1, V2 отвеждания с патологично съотношение R/S, както и дълбоки Q-зъбци в I, II, III, aVL, AVF, V5, V6 (фиг. 1). Не са регистрирани ритъмно-проводни нарушения на ЕКГ. При двама пациенти с БМД е регистриран неспецифичен втречамерен блок.

При изследваната група пациенти с ДМД като цяло преобладават нормални размери, обеми, ФИ и ФС на ЛК (табл. 1). При разделяне на пациентите по възрастови групи има данни за увеличен ТСР ( $Z$ -score  $> 2$ ) при шест (13,3%) от изследваните пациенти в групите на 16, 21 и 23 години и на ТДР при един пациент в групата на 16 год. При 10 (22,2%) от пациентите е установена  $ФС < 30\%$  и  $ФИ < 55\%$ , т.е. налице е изявена ЛК систолна дисфункция – леко-степенна ( $ФИ$  45-55%) при 7, при двама умерена ( $ФИ$  35-45%) и при един – тежка ( $ФИ < 35\%$ ). Установено е понижаване на  $ФС$  и  $ФИ$  при всички изследвани пациенти след 15-годишна възраст (табл. 2). Изключение прави един пациент на 20 год., при когото е установена ЛК хипертрофия с намалени размери на ЛК и запазена систолна функция. При петима от пациентите (11,1%) са регистрирани сегментни нарушения в кинетиката – долнолатерална хипокинезия – при един пациент на 15 год. и при четирима на 16 год.

Установени са отклонения в някои от показателите за диастолна функция. При разделяне на пациентите в 4 възрастови групи – I гр. – 6-9 г., II гр. – 10-13 г., III гр. – 14-18 г., IV гр. – 19-23 г., са измерени отклонения при 24 (53,3%) от пациентите (табл. 3). Намалено е съотношението E/A във 3 и 4 група (28,9%). Установено е намаление на ранната диастолна тъканна скорост ( $e'$ ) на латералната стена във II, III и IV група (62,2%) и на септума в IV група (8,9%). Нарушенията в диастолната функция са по типа на нарушена ЛК релаксация (леко-степенна диастолна дисфункция) с изключение на двама пациенти на 16 и 20 г., при които е установено патологично увеличение на съотношението E/ $e'$ , т.е. налице е рестриктивен тип ЛК пълнене. Единият от тези пациенти е и със съпътстваща тежка ЛК систолна дисфункция, а вторият пациент на 20 год. е с ЛК хипертрофия и намалени сърдечни кухини. Не са установени отклонения в размера на ЛП.

**Таблица 1. Демографски, клинични и ехокардиографски данни при пациенти с ПМД тип Дюшен**

Показатели	Резултати	min/max
Възраст, год	$11,5 \pm 4,3$	6-23
Мъже/жени	45/0	
Ръст (cm)	$141,8 \pm 19,6$	112-178
Тегло (kg)	$42,6 \pm 17,3$	20-75
СЧ (уд./min)	$97,02 \pm 15,61$	68-138
САН/mm Hg	$113,8 \pm 10,5$	100-130
ДАН/mm Hg	$75 \pm 5,4$	70-80
ЛКДР, mm	$39,8 \pm 6,69$	28-62
Z-score	$-0,36 \pm 1,59$	-5,1-3,8
ЛКСР, mm	$27,27 \pm 7,06$	17-53
Z-score	$0,38 \pm 1,97$	-3,8-4,1
ФИ Sim, %	$59,33 \pm 9,33$	27-74
ФС Teih, %	$32,16 \pm 6,67$	15-43



**Фиг. 1.** ЕКГ при пациент с ДМД

Таблица 2. Ехокардиографски показатели за оценка на ЛК систолна функция според възрастта на пациентите с ДМД

Възраст (год.)	N	СЧ уд./min	ЛКДР mm	ТДР Z-score	ЛКСР mm	ТСП Z-score	ФС Teih %	ТДО ml	ТСО ml	ФИ Sim %
6	3	115	35,8	0,2	22,0	-0,1	38,3	44,7	17,6	61,3
7	4	108	38,3	0,4	25,0	0,5	35,3	55,5	22,8	58,8
8	5	90	34,4	-1,1	22,4	-0,6	31,4	48,8	18,8	61,8
9	5	90	36,0	-0,7	23,8	-0,2	33,8	53,6	17,8	66,8
10	6	97	38,5	-0,4	24,7	-0,3	36,3	83,0	36,0	57,0
11	6	87	37,8	-0,9	25,5	-0,2	33,2	64,3	24,5	61,2
12	1	88	41,0	-0,4	26,0	-0,4	38,0	76,0	23,0	65,0
13	2	108	42,0	-0,9	26,5	-1,8	36,5	63,0	25,0	61,0
14	2	89	41,5	-0,6	28,5	0,3	32,5	62,5	23,5	64,0
15	2	99	39,5	-1,9	28,5	-0,03	<b>28,5</b>	68,5	<b>30,5</b>	<b>53,5</b>
16	4	101	53,5	<b>2,2</b>	<b>43,0</b>	<b>4,5</b>	<b>20,3</b>	<b>137,5</b>	<b>83,3</b>	<b>41,0</b>
17	1	88	46,00	0,19	34,00	1,77	27,00	96,00	48,00	54,0
20	2	<b>107</b>	38,0	-2,4	26,5	-0,93	33,5	69,5	30,50	62,0
21	1	<b>118</b>	45,0	-0,12	<b>37,0</b>	<b>2,75</b>	<b>18,0</b>	75,0	<b>42,0</b>	<b>44,0</b>
23	1	<b>87</b>	53,0	1,56	<b>40,0</b>	<b>3,2</b>	<b>23,0</b>	110,0	<b>56,0</b>	<b>48,0</b>

Таблица 3. ЕхоКГ показатели за оценка на ЛК диастолна функция според възрастта на пациентите с ДМД

Възраст (год)	6-9	Рефер. стойности	10-13	Рефер. стойности	14-18	Рефер. стойности	20-23	Рефер. стойности
Брой	17		15		9		4	
E, cm/s	100,2 ± 4,7	94,4 ± 14,8	87,1 ± 5,3	94,5 ± 16	83,8 ± 7,5	90,3 ± 17,8	62,7 ± 16,9	60-80
A, cm/s	57,3 ± 7,8	49,4 ± 12,5	<b>58,7 ± 5,6</b>	49,5 ± 13,8	<b>57,6 ± 7,3</b>	45,5 ± 13,2	<b>56,7 ± 12,2</b>	19-35
E/A	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,5	<b>1,5 ± 0,2</b>	2,0 ± 0,6	<b>1,6 ± 0,1</b>	2,1 ± 0,7	<b>1,2 ± 0,5</b>	1,5 ± 0,4
DT, ms	147,4 ± 9,0		185,3 ± 28		166,3 ± 23,8		<b>194,7 ± 33,6</b>	166 ± 14
e' sept., cm/s	14,1 ± 1,1	13,4 ± 1,3	11,7 ± 2,1	14,5 ± 2,6	<b>12,0 ± 3,2</b>	14,9 ± 2,4	<b>9,0 ± 2,7</b>	15,5 ± 2,7
e' lat., cm/s	18,5 ± 2,5	17,2 ± 1,3	13,5 ± 4,3	19,6 ± 3,4	<b>14,7 ± 2,3</b>	20,6 ± 3,8	<b>12,3 ± 1,5</b>	19,8 ± 2,9
E/e'	6,6 ± 0,9	6,5 ± 1,8	7,2 ± 1,4	5,8 ± 1,4	7,0 ± 2,1	5,6 ± 1,4	8,2 ± 3,7	

При изследваните пациенти с ДМД са установени нормални размери на ДК и ДП. При пациентите на 20, 21 и 23 години е установено понижение на систолната миокардна тъканна скорост на трикуспидалния пръстен ( $s' < 10$  cm/s), което е белег за субклинична систолна дисфункция на ДК при тези пациенти, най-вероятно в резултат на миокардно увреждане. Не са регистрирани индиректни данни за повишено систолно налягане в ДК.

#### Прогресивна мускулна дистрофия тип Бекер

Пациентите с БМД са с по-леко засягане на двигателните функции, със запазена самостоятелна походка. Не съобщават за субективни оплаквания от страна на сърдечно-съдовата и дихателната система. Няма данни за придружаващи заболявания. Не са установени клинични данни за сърдечна недостатъчност. Средната сърдечна честота е 73,4 ±

11,6 уд./min, средното систолно АН е 120,0 ± 12,3 mm Hg, средното диастолно АН – 78,0 ± 8,4 mm Hg (табл. 4).

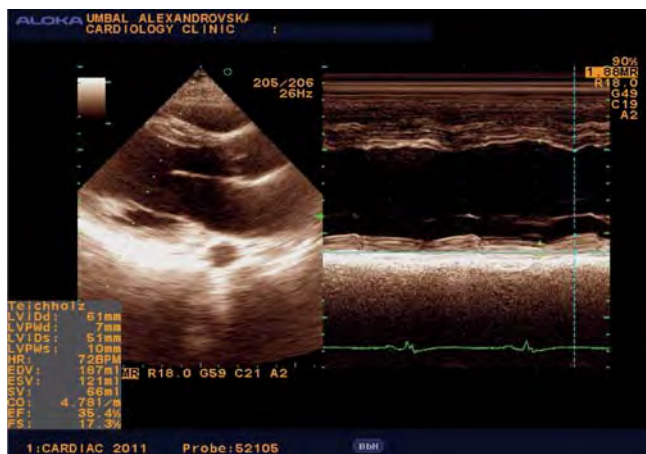
Левокамерна систолна дисфункция с ФИ < 55% е установена при 4 пациенти, като при двама се касае за леко изразена систолна дисфункция с ФИ съответно 50% и 52%, при един умерено изразена с ФИ 39% и при един тежка ЛК дисфункция с ФИ 26% (табл. 5, фиг. 2). При четирима пациенти има данни за намалена лонгитудинална систолна миокардна скорост на септума ( $s'$  септум – ср. 7,7 ± 0,5 cm/s) и при двама на латералната стена ( $s'$ лат. – ср. 7,5 ± 0,7 cm/s). При трима пациенти има данни за понижени ранни диастолни миокардни скорости на септума ( $e'$  септум – ср. 8,7 ± 0,6 cm/s) и при двама – на латералната стена ( $e'$ лат. – ср. 11,5 ± 0,7 cm/s). Не се установяват данни за засягане на ДК.

**Таблица 4. Демографски и клинични данни при пациенти с ПМД тип Бекер**

Показатели	Резултати	min/max
Възраст, год.	27,6±10,3	25-47
Мъже/жени	8/0	
Ръст, cm	173,4±4,6	172-180
Тегло, kg	68,0±9,8	59-85
BSA m <sup>2</sup>	1,81±0,14	1,73-2,00
СЧ уд./min	73,4±11,6	50-90
САН mm Hg	120,0±12,3	110-140
ДАН mm Hg	78,0±8,3	70-90

**Таблица 5. ФИ при отделните пациенти с ПМД тип Бекер**

Пациенти/възраст (год.)	ФИ %
1/15	50
2/32	63
3/26	52
4/47	59
5/25	68
6/34	26
7/26	39
8/16	62

**Фиг. 2.** ЛК систолна дисфункция при пациент с ПМД тип Бекер

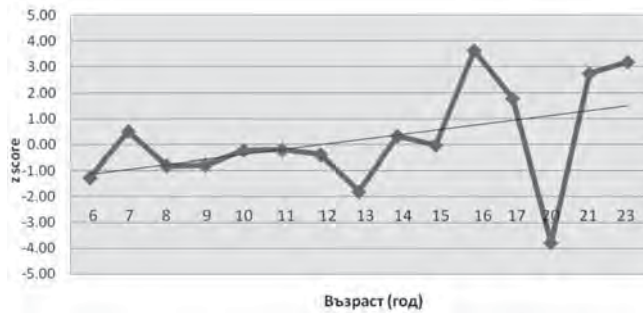
## ОБСЪЖДАНЕ

Прогресивната мускулна дистрофия тип Дюшен се проявява клинично преди 5-годишна възраст [2]. Клиничната изява се характеризира с прогресираща мускулна слабост, ангажираща предимно проксималната мускулатура първо на долните крайници, а впоследствие и на горните. Болните развиват кифосколиоза. Преди 13-годишна възраст те губят способността да ходят самостоятелно. Кифосколиозата, слабостта на интеркосталните мускули и диафрагмата нарушават външното дишане. Развива се рестриктивен тип нарушение на дишането, като

при 73% от пациентите непосредствена причина за летален изход е дихателната недостатъчност [34]. Литературните данни показват, че сърцето се засяга при около 30% от пациентите преди 14-годишна възраст, при 50% към 18 години, както и при всички по-възрастни пациенти с ДМД. В ранните стадии кардиомиопатията обикновено е безсимптомна в резултат на компенсаторни механизми, включително активация на симпатиковата нервна система [25]. Типична начална проява на сърдечното засягане е синусовата тахикардия [22]. Постепенно функционалният резерв на сърцето се изчерпва и пациентите развиват класически симптоми на дилатативна кардиомиопатия. Симптоми на сърдечна недостатъчност се изявяват при около 30% от случаите. Повечето пациенти остават без изявена симптоматика дълги години въпреки прогресията на сърдечната дисфункция поради ограничената им двигателна активност, което води до относително късно откриване на сърдечното увреждане. При наличие на диспнея е необходимо изследване и на респираторната функция за установяване на точната причина за оплакванията.

Честотата на мускулна дистрофия тип Бекер е около 1/3 от тази на пациентите с мускулната дистрофия тип Дюшен. Началото на заболяването е след 7-годишна възраст. Постепенно се развива прогресивна мускулна слабост. При БМД не се наблюдава загуба на самостоятелна походка преди 16-годишна възраст. Някои пациенти запазват способността за самостоятелна походка до 30-35 г. Сърдечното засягане може да предшества мускулните прояви поради по-активния двигателен режим. Тези пациенти могат да преживеят до шестото десетилетие и дилатативната кардиомиопатия е на първо място като причина за смърт. Засягането на миокарда с развитие на ДКМП е описано при до 72% от пациентите с ПМД тип Бекер, главно базирано на ехокардиографски проучвания [15, 16, 20, 28, 36].

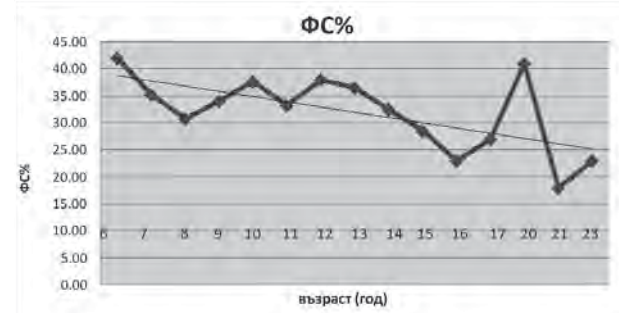
Резултатите от нашето изследване потвърждават наличие на сърдечно засягане при пациентите с ДМД, като честотата и тежестта се увеличават с възрастта (фиг. 3, 4). Увреждането засяга миокарда и води до развитие предимно на дилатативна кардиомиопатия. Клинично изявена сърдечна недостатъчност при изследваните от нас пациенти се среща относително рядко. Това вероятно се дължи, от една страна, на факта, че по-голямата част от изследваните пациенти са в по-ранна възраст, преди да е настъпило значително засягане на сърдечния мускул, а от друга, че тези, при които е налице ЛК дисфункция, са в инвалидна количка със значително ограничен физически капацитет, което вероятно маскира симптомите на сърдечна недостатъчност.



Фиг. 3. Систолен размер (Z-score) при различните възрастови групи

ЕКГ промени се установяват рано в развитието на заболяването при пациентите с ДМД [4, 32]. Най-често срещаният белег, който установяваме при всички пациенти, са патологично високите R-зъбци във V1-V3 отвеждания. По литературни данни това се дължи на загуба на електрически сили в резултат на ограничена фиброза в базалната част на задната стена на ЛК. При разпространение на фиброзата към латералната стена се появяват дълбоки Q-зъбци в отвеждания I, AVL, V6 и по-рядко към долните (II, III, AVF) и предните (V1-V4) отвеждания [35].

Златният стандарт за оценка на ЛК систолна функция при пациенти с ДМД са ФИ и ФС, измерени с конвенционална ЕхоКГ. Установените нормални показатели за ФИ и ФС при групата като цяло намира обяснение във факта, че около половината пациенти са на възраст до 10 години и още около една трета – на възраст до 15 години, т.е. преди да е налице значително засягане на сърдечния мускул. При изследваните от нас пациенти ЛК систолна дисфункция се изявява след 15-годишна възраст. Първите белези на ЛК засягане, които установяваме, са намалени ранни диастолни скорости на пръстена на митралната клапа след 10-годишна възраст, т.е. появата им предшества изявата на систолната дисфункция [26]. По-ранни промени се установяват на латералната част на митралния пръстен. Тази находка корелира с данните от патолого-анатомичните изследвания върху сърца на починали болни с ДМД, при които е установена най-силно изразена дегенерация на миоцитите и заместването им с фибозна и мастна тъкан в долнолатералната стена на ЛК [30]. Тези данни са потвърдени и при изследвания при пациенти с ДМД с магнитнорезонансна томография [29]. В литературата има данни за установени понижени тъканни миокардни скорости като израз на субклинична ЛК дисфункция при безсимптомни пациенти с ДМД на възраст 8,8 год. [6, 17]. Други автори също намират значително намалени миокардни тъканни скорости в долно- и преднола-



Фиг. 4. Фракция на скъсяване при различните възрастови групи

тералната стена на ЛК при пациенти с ДМД (средна възраст 7,9 год.) при запазена ЛК систолна функция [26, 27]. Тези проучвания показват наличие на субклинична ЛК дисфункция преди установяване на понижени ФИ и ФС.

Установените и от нас понижени ранни диастолни миокардни скорости могат да се използват като ранен предиктор за сърдечно засягане и да насочат вниманието към проследяване на ЛК систолна дисфункция и своевременно започване на лечение с АСЕ инхибитори и бета-блокери [5, 9, 10, 18, 33].

От получените резултати е видно наличието на изявено сърдечно засягане при половината от изследваните пациенти с БМД. Малкият брой изследвани с това заболяване не позволява да се направят категорични изводи.

Прогнозата при пациентите с ПМД тип Дюшен е неблагоприятна. Повечето пациенти умират до 25-годишна възраст от сърдечни и дихателни усложнения. Главната причина за смърт при пациентите с БМД е сърдечна недостатъчност, макар и в по-късна възраст. Във връзка с това са изработени препоръки за провеждане на скрининг за установяване на сърдечно засягане при тези пациенти [11]. Пациентите с ДМД трябва да бъдат подложени на кардиологичен преглед с ЕКГ и ЕхоКГ на 6-годишна възраст или при поставяне на диагнозата, а също така преди всяка хирургична интервенция и на всеки 2 год. до 10-годишна възраст и ежегодно след тази възраст. При носители на патологичния ген, ЕхоКГ и ЕКГ трябва да бъдат осъществени при поставяне на диагнозата или след навършване на 16-годишна възраст и на всеки 5 години след това или по-често при установени нарушения. Пациентите с МД тип Бекер трябва да бъдат подложени на кардиологичен преглед, включително ЕКГ и ЕхоКГ при поставяне на диагнозата или след навършване на 16-годишна възраст и най-малко на всеки 5 год след това или по-често при пациенти с установени нарушения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Засягането на сърдечния мускул и развитието на кардиомиопатия е неизменна част от клиничната картина на пациентите с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер. Ранното установяване на сърдечно увреждане дава възможност за своевременно започване на лечение с АСЕ инхибитори и бета-блокери, което заедно с подобряване на дихателните грижи, води до по-добра прогноза при тези пациенти.

## Библиография

1. Георгиев, И., Е. Цветанова, Т. Божинова и Д. Ванева. Откриване на носители на наследствеността при прогресивна мускулна дистрофия. – *Педиатрия*, **10**, 1971, 264-269.
2. Търнев, И. *Неврология, Клинична неврология*, 2007, 462-470.
3. Цачева, М., Д. Балдаранов, А. Тодорова, И. Търнев, В. Цанков, Д. Димитров и И. Кременски. Експресия на мускулна дистрофия тип Дюшен у жена хетерозиготен носител. – *Neurologia Balkanica*, **8**, 2004, 11-16.
4. Bhattacharyya, K. B. et al. Profile of electrocardiographic changes in Duchenne muscular dystrophy. – *J. Indian. Med. Assoc.*, **95**, 1997, 40-42, 47.
5. Bogdanovich, S. et al. Therapeutics for Duchenne muscular dystrophy: current approaches and future directions. – *J. Mol. Med.*, **82**, 2004, 102-115.
6. Chetbou, V. et al. Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy. – *EHJ*, 2004, № 25, 1934-1939.
7. D'Orsogna, L., J. P. O'Shea et G. Miller. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. – *Pediatr. Cardiol.*, **9**, 1988, 205-213.
8. De Visser, M. W., G. de Voogt et G. la Riviere. The heart in Becker muscular dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and Bethlem myopathy. – *Muscle Nerve*, **15**, 1992, 591-596.
9. Duboc, D. et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchennemuscular dystrophy. – *J. Am. Coll Cardiol.*, **45**, 2005, 855-857.
10. Duboc, D. et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. – *Am. Heart J.*, **154**, 2007, 596-602.
11. Dubowitz, V. Special Centennial Workshop – 101st ENMC International Workshop: therapeutic possibilities in Duchenne muscular dystrophy. – *Neuromuscul. Disord.*, **12**, 21-431.
12. Eagle, M., C. Chandler et S. Baudouin. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. – *Neuromuscul. Disord.*, **10**, 2002, № 12, 926-929.
13. Emery, A. E. H. et M. L. H. Emery. The history of a genetic disease Duchenne Muscular Dystrophy or Meyron disease. – Royal Society of Medicine Press, 1995.
14. Evangelista, A. et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. – *Eur. J. Echocardiogr.*, **9**, 2008, 438-448.
15. Finsterer, J. et C. Stöllberger. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. – *Can. J. Cardiol.*, **24**, 2008, № 10, 786-792.
16. Finsterer, J. et C. Stöllberger. The heart in human dystrophinopathies. – *Cardiology*, **99**, 2003, № 1, 1-19.
17. Giatrakos, N. et al. Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy: relationship to clinical outcome. – *Heart*, **92**, 2006, 840-842.
18. Jill, A., S. Neeraj et E. Kevin. Early Treatment With Lisinopril and Spironolactone Preserves Cardiac and Skeletal Muscle in Duchenne Muscular Dystrophy Mice. – *Circulation*, **124**, 2011, 582-588.
19. Jurcut, R et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? – *Eur. J. Echocardiogr.*, **11**, 2010, 81-96.
20. Kirchmann, C. et al. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. – *Pediatr. Cardiol.*, **26**, 2005, 66-72.
21. Lang, R. M. et al. Recommendations for chamber quantification. – *Eur. J. Echocardiogr.*, **7**, 2006, 79-108.
22. Lanza, G. A. et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. – *Am. Heart J.*, **141**, 2001, 808-812.
23. Lavidis, K. A. et al. The Dystrophin Glycoprotein Complex – Signaling Strength and Integrity for the Sarcolemma. – *Circulation Research.*, **94**, 2004, 1023-1031.
24. Lopez, L. et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. – *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, **23**, 2010, 465-495.
25. Lu Sai et A. Hoey. Changes in Function of Cardiac Receptors Mediating the Effects of the Autonomic Nervous System in the Muscular Dystrophy (MDX) Mouse. – *J. Molec. and Cellular Cardiology*, **32**, 2000, № 1, 143-152.
26. Markham, L. W. et al. Abnormalities of diastolic function precede dilated cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy. – *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, **19**, 2006, 865-871.
27. Mertens, L. et al. Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy. – *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, **21**, 2008, 1049-1054.
28. Meune, C. et al. Reliable detection of early myocardial dysfunction by tissue Doppler echocardiography in Becker muscular dystrophy. – *Heart*, **90**, 2004, № 8, 947-948.
29. Moreo, A et al. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function: noninvasive assessment by cardiac magnetic resonance and echo. – *Circ. Cardiovasc. Imaging.*, **2**, 2009, 437-443.
30. Moriuchi, T. et al. Autopsy analysis of the muscular dystrophies. – *Tokushima J. Exp. Med.*, 1993, № 40, 83-93.
31. Nagueh, S. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. – *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, **22**, 2009, № 2, 107-133.
32. Perloff, J., W. Roberts et A. de Leon. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. – *Am. Med.*, **42**, 1967, 179-188.
33. Ramaciotti, C. et al. Left ventricular function and response to enalapril in patients with Duchenne muscular dystrophy during the second decade of life. – *Am. J. Cardiol.*, **98**, 2006, 825.
34. Simonds, A. K. et al. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. – *Thorax*, **53**, 1998, 949-952.
35. Spurney, C. F. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. – *Muscle. Nerve*, **44**, 2011, № 1, 8-19.
36. Sveen, M. et al. Cardiac involvement in patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2 and Becker muscular dystrophy. – *Arch. Neurol.*, **65**, 2008, 1196-1201.

## КАТЕТЪРНА АБЛАЦИЯ НА ИДИПАТИЧНИ КАМЕРНИ АРИТМИИ ОТ ИЗХОДНИЯ ТРАКТ НА ЛЯВАТА КАМЕРА – ОПИТЪТ НА ЕДИНИЧЕН БЪЛГАРСКИ ЦЕНТЪР

*Ч. Шалганов и М. Стоянов*

*Национална кардиологична болница – София*

## CATHETER ABLATION OF IDIOPATHIC VENTRICULAR ARRHYTHMIAS ORIGINATING FROM THE LEFT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT – SINGLE BULGARIAN CENTER EXPERIENCE

*Tch. Shalганov and M. Stoyanov*

*National Heart Hospital – Sofia*

**Резюме.**

Идиопатичните камерни аритмии (КА) от изходния тракт на лявата камера (ЛК) са доста редки. **Цел:** Да се представи местният опит в катетърната аблация на тези аритмии. **Методи:** Едноцентров ретроспективен анализ на последователни пациенти с идиопатична КА от изхода на ЛК. Анализирани са демографски данни, данни за КА, за предпроцедурната подготовка, процедурни параметри. **Резултати:** Включени са 13 пациенти на възраст  $51.5 \pm 15.9$  г., от които 9 са мъже (69%). КА е била под формата на честа камерна екстрасистолия (38.5%), репетитивна непродължителна камерна тахикардия (КТ), продължителна мономорфна КТ (23%) или комбинация (38.5%). Независимо от ЛК произход ЕКГ морфологията е била на ЛББ при 46% от пациентите. Пациентите са били предходно лекувани с  $2.1 \pm 1.1$  антиаритмични медикамента. Всичките са били със структурно здраво сърце и с нормална фракция на изтласкване. Извършени са 19 катетърни аблации с успех след втората процедура при 77% от пациентите. Електроанатомичен мелпинг е използван при 42% от процедурите. При 5-ма пациенти изходното място е било в аортен синус на Валсалва, а при 2-ма се е наложило извършване на трансвенозна епикардна аблация. **Изводи:** При наличие на индикации и при неуспех от медикаментозно лечение катетърната аблация е метод на избор при лечението на идиопатичните КА от изходния тракт на ЛК.

**Ключови думи:**

камерна тахикардия; ЕКГ; електрофизиологично изследване; катетърна аблация; синуси на Валсалва

**Автор за кореспонденция**

Доц. д-р Ч. Шалганов, дм, Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, ул. „Конювица“ № 65, 1309 София, Тел: 02/92-11-411, Факс: 02/92-11-402

**Summary.**

Idiopathic ventricular arrhythmias (VAs) originating from the left ventricular outflow tract (LVOT) are infrequent. **Aim:** The aim of the study was to present local experience in the catheter ablation of these VAs. **Methods:** A single center retrospective study of consecutive patients with idiopathic LVOT VAs took place. Demographic data, data on VAs, preprocedural preparation, procedural parameters were analyzed. **Results:** Thirteen patients aged  $51.5 \pm 15.9$  years, 9 of them males (69%), were included. VAs were represented by frequent ventricular ectopy (38.5%), repetitive nonsustained ventricular tachycardia (VT), sustained monomorphic VT (23%), or combination of presentations (38.5%). Irrespective of the LV origin the ECG presented LBBB morphology in 46% of the patients. The patients were treated previously by  $2.1 \pm 1.1$  antiarrhythmic drugs. All patients had structurally normal heart and normal ejection fraction. Nineteen catheter ablations were performed with overall success in 77% of patients. Electroanatomic mapping was used in 42% of procedures. In 5 patients the site of origin was in the aortic Valsalva sinuses, in 2 other patients transvenous epicardial ablation was necessary. **Conclusion:** Catheter ablation is treatment of choice of idiopathic LVOT VAs when indicated and after unsuccessful antiarrhythmic drug treatment.

**Key words:**

ventricular tachycardia; ECG; electrophysiological study; catheter ablation; Valsalva sinuses.

**Address for correspondence:**

Assoc. Prof. T. Shalганov, MD, PhD, Cardiology Department, National Heart Hospital, 65 Koniovitsa St., Bg – 1309 Sofia, Tel: +359-2-9211-411, Fax: +359-2-9211-402



## ВЪВЕДЕНИЕ

Идиопатичните камерни аритмии от изходния тракт на лявата камера (ЛК) са специфична подгрупа от по-голямата група на идиопатичните камерни аритмии. Лечението им чрез катетърна аблация е широко прилагано по света [2], но в България опитът е ограничен. В българската кардиологична периодика има само една публикация, представяща начален собствен опит и обзор на особеностите в диагностиката и лечението на тази подгрупа камерни аритмии [1].

В настоящия материал представяме нашият вече по-голям опит в аблационното лечение на идиопатични камерни аритмии от изходния тракт на ЛК. В описаната група пациенти са включени и тези от първоначалната публикация [1].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

От ноември 2011 г. до юли 2014 г. в Клиниката по кардиология на Националната кардиологична болница – София, са лекувани чрез радиочестотна катетърна аблация 13 пациенти с идиопатична камерна аритмия от изходния тракт на ЛК. Ретроспективно са събрани и анализирани демографски данни – пол, възраст, придружаващи заболявания; данни за клиничната аритмия – вид на аритмията, ЕКГ морфология на аритмията, симптоматика, предходно антиаритмично лечение; данни за предпроцедурната подготовка – ЕКГ, холтер-ЕКГ, ехокардиография, инвазивно контрастно изследване на сърцето и коронарните съдове; данни за процедурни параметри – продължителност на процедурата, процедурен успех, използвани мепинг-техники, използване на система за електроанатомичен мепинг, изходно място на аритмията, радиочестотна (РФ) време, произведение доза–площ като мярка за процедурното лъчево натоварване.

Като подходящи за аблация са приемани пациенти с лимитираща симптоматика, свързана с аритмията и неповлияваща се от медикаментозно антиритъмно лечение, или пациенти с асимптомна, но много честа камерна аритмия, неповлияваща се от медикаментозно антиритъмно лечение и създаваща потенциален риск от развитие на ЛК дисфункция [3, 4].

За ЕКГ характеризирани на камерната аритмия са използвани общоприети критерии, като морфологията на аритмията е определяна по морфологията на QRS-комплекса в отв. V1 – морфология на ДББ при предимно положителен QRS-комплекс или терминален R-зъбец; морфология на ЛББ при предимно отрицателен QRS-комплекс или терминален S-зъбец [5, 6]. Електрическата ос е определяна по обичайния начин чрез триъгълника на Айнтховен.

Началният електрофизиологичен мепинг е извършван в ЛК изход във всички случаи, когато ЕКГ е показвала морфология на ДББ, както и при ЕКГ с морфология на ЛББ, но с ранен прекордиален преход (във или преди отвеждане V3). Начален мепинг в деснокамерния изходен тракт е правен в случаите, когато стандартната ЕКГ не е била достатъчно ориентираща.

При използване на пейс-мепинг е използвана проста скала за съвпадение между стимулирания и нативния QRS-комплекс по време на камерна аритмия – идеално съвпадение (12/12 ЕКГ отвеждания), добро съвпадение (11/12 отвеждания), лошо съвпадение (10/12 отвеждания). РФ енергия е прилагана само при идеално или добро съвпадение [9].

Използван е дигитален електрофизиологичен рекордер EP WorkMate с интегриран кардиостимулатор EP-4 (St. Jude Medical Inc., Minnetonka, MN, USA). По преценка на оператора в част от случаите е използвана и система за триизмерен електроанатомичен мепинг и нефлуороскопска навигация EnSite Velocity (St. Jude Medical Inc., Minnetonka, MN, USA). Принципите на работа на системата за триизмерен мепинг са описани в предходна публикация [7]. За аблация са използвани 7 F аблационни катетри с 4 mm или 8 mm връх, или катетри с отворен 3.5 mm връх за иригираща аблация, както и РФ генератор IBI T-1500 (St. Jude Medical Inc., Minnetonka, MN, USA) в режим с контрол на температурата. Максималната температура е била лимитирана на 52°C, като е повишавана при невъзможност да се достигне мощност от поне 15 W. Зададената мощност е била от 25 до 50 W.

Непрекъснатите променливи са представени като средна стойност със стандартно отклонение и обхват, а отношенията – като процент. За статистическа обработка на данните е използван софтуерен пакет SPSS for Windows (v.11.5.0, SPSS Inc., 2002).

## РЕЗУЛТАТИ

**Демографски данни.** През посочения период е извършена аблация на идиопатична камерна аритмия от изходния тракт на ЛК при 9 мъже (69%) и 4 жени, на средна възраст  $51.5 \pm 15.9$  години (обхват 24-79 год.). Придружаващи заболявания имат 7 пациенти, както следва: артериална хипертония при 5 пациенти (38.5%); неинсулинозависим захарен диабет при 2-ма (15.4%); асимптомна коронарна болест на сърцето без предходен миокарден инфаркт, третирана с перкутанна коронарна интервенция, при 1 болен (7.7%); хипотиреоидизъм при един (7.7%); ХОББ при 1 пациент (7.7%); друго заболяване при 5 пациенти (сборът надхвърля 7, тъй като някои пациенти са с повече от едно придружаващо заболяване).



**Фиг. 1.** Стандартна 12-канална ЕКГ при камерни аритмии от изходния тракт. **В и С** – десен коронарен синус на Валсалва; **Д** – аортмитрален континуитет; **Е** – ляв фиброзен триъгълник. За сравнение панел **А** показва ЕКГ при камерна аритмия от изходния тракт на ДК – доста подобна на тази от панел **В**

**Данни за клиничната аритмия.** При 3-ма пациенти (23%) клиничната аритмия е продължителна мономорфна камерна тахикардия (КТ), при 5-ма (38.5%) – мономорфна камерна екстрасистолия.

При останалите 5 пациенти е имало повече от един вид аритмия: при 3-ма – мономорфна камерна екстрасистолия и непродължителна репетитивна мономорфна КТ, при 1 пациент – мономорфна камерна екстрасистолия и продължителна мономорфна КТ, при 1 болен – мономорфна камерна екстрасистолия, непродължителна репетитивна мономорфна КТ и продължителна мономорфна КТ. ЕКГ морфологията на камерната аритмия е била на ДББ при 7 пациенти (54%) и на ЛББ при останалите 6 (46%). При 12 пациенти електрическата ос е била вертикална и само при 1 – индиферентна (фиг. 1). При 12 пациенти (92%) индикацията за аблация е била лимитираща симптоматика, неповлияваща се от антиритъмно лечение, или чести рецидиви на продължителна мономорфна тахикардия. При 1 пациент с честа асимптомна камерна екстрасистолия аблация беше извършена поради рискова професия (летец). Най-честите симптоми от камерната аритмия са били: палпитации при 10 пациенти (77%), замайване по време на аритмия при 7 (54%), намален физически капацитет по време на аритмия при 4 (31%), прекордиален дискомфорт при 4 пациенти (31%). Синкопална или стенокардна симптоматика не е съобщена от нито един пациент, вкл. по време на продължителна КТ. Преди аблацията пациентите са били лекувани средно с  $2.1 \pm 1.1$  антиритъмни медикамента (от 0 до 4) самостоятелно и в комбинация, като най-честата медикаментозна комбинация е била пропafenон и бета-блоккер.

**Предпроцедурна подготовка.** При всички пациенти е правена 12-канална ЕКГ и трансторакална ехокардиография. ЛК фракция на изтласкване е била средно  $59.6 \pm 5.7\%$  (обхват 51-68%). Всички пациенти с камерна екстрасистолия или непродължителна КТ са имали предварително холтер-ЕКГ изследване от насочващия лекар. При 11 пациенти предварително е било направено и инвазивно изследване, включващо селективна коронарография при всичките 11, лява вентрикулография при 2-ма, дясна вентрикулография – също при 2-ма пациенти.

**Процедурни параметри.** При 6 от третираните лица са извършени по 2 радиочестотни аблации, поради което общият брой на процедурите е 19. Продължителността на процедурата от влизане на пациента в залата до извеждането му е била  $232.1 \pm 73.7$  min (обхват 120-360 min). Честотата на използваната мепинг-техника е била, както следва: търсене на най-ранното ендокардно активиране по конвенционален способ – при 14 процедури (73.7%); пейс-мепинг – при 10 процедури (52.6%), като в 2 от тях е единствената мепинг-техника; електроанатомичен активационен мепинг – при 8 процедури (42%), като само при 2 от тях (10.5%) е единствената мепинг-техника; комбинация от техники – в 11 процедури (58%). При 4-ма болни

(30.8%) е направен мепинг и в деснокамерния изходен тракт, преди да се стигне до мепинг в аортата и ЛК. Изходното място на аритмията е било в аортния синус на Валсалва при 5 лица (38.5%), а при останалите 8 пациенти – в ЛК. При всички болни е използван ретрограден трансортен достъп, а при 2 пациенти – и достъп през коронарния синус до дисталния край на голямата сърдечна вена към прехода в предната сърдечна вена, като в тези случаи е използван по-тънък 5 F аблационен катетър с 4 mm връх. При 4-ма пациенти интрапроцедурно е направена и селективна коронарна артериография, а при 1 от тях – и аортография. Непосредствен процедурен успех е постигнат в края на първата процедура при 5-ма (38.5%), а след втора процедура – при още 5, или общо при 10 пациенти (77%). РФ време е било  $1284.6 \pm 772.2$  s (обхват 123-2455 s). При пациентите, при които е правен активационен мепинг, локалната електрограма е изпреварвала началото на QRS-комплекса на повърхностната ЕКГ средно  $s - 41.8 \pm 27.3$  ms (обхват  $-20$  до  $-100$  ms). Произведението доза-площ е било  $6865.75 \pm 4425.17$   $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$  (обхват 1445.2-15156.5  $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$ ). При 1 пациент с рецидивираща продължителна мономорфна КТ 11 месеца след втората аблация (успешна) се разви нова КТ с подобна прекордиална морфология, но със съвсем различна електрическа ос, за която беше направена успешна катетърна аблация отново в изхода на ЛК, но срещуположно на предходното аблационно място.

Усложнения бяха регистрирани при 2-ма болни – механично индуциран траен ЛББ при 1 пациентка; псевдоаневризма на феморалната артерия при 1 пациент, наложила оперативно лечение.

## Обсъждане

Представената група пациенти с катетърна аблация на идиопатична камерна аритмия от изходния тракт на ЛК е най-голямата и единствената досега описана в България.

Преобладават мъжете и независимо от наличието на придружаващи заболявания, вкл. коронарна болест, при нито един от пациентите нямаше структурно сърдечно заболяване. Средната възраст на групата не е голяма, но възрастовият обхват варира в много широки граници. Представянето на клиничната аритмия е разнообразно, като при почти 39% от пациентите е регистриран целият спектър на камерни аритмии. Също в такъв процент е регистрирана само продължителна мономорфна КТ. В настоящия материал не се спираме подробно върху ЕКГ характеристиките на аритмията, защото те са изложени детайлно в предходна публикация [1]. При почти половината пациенти камерната аритмия е била с

морфология на ЛББ, определена по отвеждане V1, каквато се очаква при деснокамерен произход. Това означава, че определянето само на морфологията по обичайния начин може да е заблуждаващо при определяне на кухината източник и е необходимо да се вземат предвид и други морфологични детайли, като прекордиален преход и амплитуда и ширина на R-зъбеца в отв. V1. Електрическата ос също не е патогномонична – вертикалната е обичайна при източник в изхода както на дясната, така и на лявата камера, а индиферентната, освен при огнище в десния или некоронарния синус на Валсалва, може да се срещне и при деснокамерно огнище в близост със снопа на Хис. По принцип при катетърна аблация ЕКГ служи не за точна локализация, а само за начален ориентир към вероятна зона. Прецизното локализиране става най-често чрез комбинация от поне две мепинг-техники.

През 2011 г., т.е. по времето, когато бяха лекувани първите пациенти, се бяха очертали две индикации за катетърна аблация при медикаментозно-рефрактерни пациенти – лимитираща симптоматика или много честа камерна аритмия с потенциален риск от развитие на ЛК дисфункция, независимо от симптоматиката [3, 6]. В съвсем скорошен експертен консенсус на EHRA/HRS/APHRS тези индикации бяха потвърдени [8]. Практически почти всички пациенти от представената група са били с лимитиращи симптоми. Възможно е поне част от тях да са имали и относителен дял на камерната аритмия над границата от 24-25%/24 часа, над която се счита, че възниква риск от ЛК дисфункция. За съжаление обаче масово на представените от пациентите амбулаторни холтер-ЕКГ липсваше относителният дял на камерната ектопия и само от заключението ставаше ясно, че при пациента има честа камерна аритмия. Това не е достатъчно, защото от гледна точка на интервенционалния електрофизиолог катетърна аблация е оправдана при поне 10 000 екстрасистоли/24 часа и то при пациенти с ЛК дисфункция, а при пациенти с нормална ЛК функция абсолютният брой и относителният дял на камерната ектопия трябва да са още по-високи [8].

За отбелязване е, че пациентите са имали доста разнообразна симптоматика, но при нито един не е имало синкоп, сърдечен арест или стенокардия, което потвърждава добрата прогноза по отношение на живота при структурно здраво сърце.

Предпроцедурната подготовка не се различава особено от обичайната преди аблация, с изключение на много по-честото използване на контрастна сърдечна катетеризация. Селективната коронарна артериография изключва (или доказва) наличието на сигнификантна коронарна болест и дава информация за разположението на коронарните устия

спрямо синусите на Валсалва и за особености или аномалии в отделянето на коронарните артерии. По-дългото филмиране позволява да се изобрази и венозната фаза, при което се вижда дали преходът на голямата сърдечна вена в предната сърдечна вена е достатъчно близо до левия фиброзен триъгълник, а също и колко близо е прилежащата коронарна артерия. Левият фиброзен триъгълник, до който може да се разполага източникът на аритмията, може да е трудно достъпен при трансортен достъп, но при подходяща венозна анатомия може да се достигне чрез епикарден трансвенозен достъп, както е в 2 случая от представената група. В тези случаи близостта с коронарната артерия е важна за титрирането на РФ енергия. Коронарната артериография може да се направи и в хода на аблацията преди прилагането на РФ енергия или контролно в края на аблацията. Вместо предварително инвазивно изследване може да се направи мултидетекторна компютърна томография или магнитно-резонансно изследване с контраст, като получените образи могат да се интегрират в системата за електроанатомичен мепинг.

Използвани са разнообразни мепинг-техники, като в почти 60% те са съчетавани. Комбинирането на различни мепинг-техники увеличава диагностичната точност по отношение изходното място на аритмията. Използването само на активационен мепинг (конвенционален или електроанатомичен) е възможно при много честа екстрасистолия или при продължителна тахикардия с добра поносимост. Пейс-мепингът може да се окаже единствена възможност при много рядка или неиндуцируема аритмия. Независимо от комбинирането на различни техники за картографиране при 30% от пациентите началната зона на мепинг е била в изхода на дясната камера, което показва, че разграничаването може да е доста трудно, дори при интракардиален мепинг.

В тази малка група пациенти непосредственият успех при първа процедура е доста по-нисък от съ-

общения в специализираната литература [2]. Според нас това се дължи на малкия опит и предпазливата работа в непосредствена близост с аортната клапа и коронарните устия. За отбелязване е, че след втора процедура непосредственият успех нараства двойно и се доближава до данните на други автори [2].

В заключение, при наличие на индикации и при неуспех от медикаментозно лечение катетърната аблация на идиопатичните камерни аритмии от изходния тракт на лявата камера е метод на избор, прилаган и в България.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Шалганов, Ч., М. Стоянов. Идиопатични камерни аритмии от изходния тракт на лявата камера – три клинични случая и кратък обзор на литературата. – Българска кардиология, **18**, 2012, № 3, 41-48.
2. Stevenson, W. G. et K. Soejima. Catheter ablation for ventricular tachycardia. – Circulation, **115**, 2007, № 21, 2750-2760.
3. Baman, T. S., D. C. Lange, K. J. Ilg et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. – Heart Rhythm, **7**, 2010, № 7, 865-869.
4. Ban, J. E., H. C. Park, J. S. Park et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. – Europace, **15**, 2013, № 5, 735-741.
5. Josephson, M. E., L. N. Horowitz, H. L. Waxman et al. Sustained ventricular tachycardia: role of the 12-lead electrocardiogram in localizing site of origin. – Circulation, **64**, 1981, № 2, 257-272.
6. Aliot, E. M., W. G. Stevenson, J. M. Almendral-Garrote et al. EHRA/HRS Expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias. – Europace, **11**, 2009, № 6, 771-817.
7. Shalганov, T., V. Traykov, M. Uhrin et al. Applications of the systems for electroanatomic mapping in current electrophysiology practice. – Bulgarian Journal of Cardiology, **1**, 2006, № 4, 142-146.
8. Pedersen, C. T., G. Neal Kay, J. Kalman, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. – Europace, **16**, 2014, № 9, 1257-1283.
9. Miller, J. M., N. G. Pezeshkian et A. V. Yadav. Catheter mapping and ablation of right ventricular outflow tract ventricular tachycardia. – J Cardiovasc Electrophysiol, **17**, 2006, № 7, 800-802.

## ХРОНИЧНА АОРТНА ДИСЕКАЦИЯ ТИП В С ФОРМИРАНЕ НА ГИГАНТСКА АНЕВРИЗМА НА ТОРАКАЛНАТА АОРТА И РУПТУРА НА ФАЛШИВИЯ ЛУМЕН – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

*Е. Димитрова, Е. Трендафилова, Е. Костова, И. Петрова, Т. Андреева, Н. Гочева, К. Генова и М. Павлов*  
МБАЛ Национална кардиологична болница – София

### CHRONIC TYPE B AORTIC DISSECTION WITH FORMATION OF A GIANT ANEURYSM OF THE THORACIC AORTA AND RUPTURE OF THE FALSE LUMEN: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

*E. Dimitrova, E. Trendafilova, E. Kostova, I. Petrova, T. Andreeva, N. Gotcheva, K. Genova and M. Pavlov*  
National Heart Hospital – Sofia

**Резюме.** Изолирано засягане на низходящата аорта се наблюдава при 38% от всички случаи на аортна дисекация. При тези пациентите смъртността е по-ниска в острата фаза, но при дългосрочно проследяване се изравнява със смъртността при хирургично лекувана дисекация на възходящата аорта и е основно за сметка на прогресивна аневризмална дилатация на фалшивия лумен с късна аортна руптура. Основни предиктори за последващи усложнения са възрастта, максималният аортен диаметър, диаметърът и проходимостта на фалшивия лумен, недобре контролираната артериална хипертония, както и наличието на хронична обструктивна белодробна болест и захарен диабет. Представяме клиничен случай на 70-годишна жена с известна дисекация на десцендентната аорта, лекувана консервативно, хоспитализирана по повод новопоявила се болка в лявата гръдна половина и кръвохрак. От проведените образни изследвания установихме гигантска аневризма на торакалната аорта с руптура на фалшивия лумен и формиране на периаортен хематом и левостранен плеврален излив.

**Ключови думи:** аортна дисекация, аневризма на торакалната аорта, руптура на аортна аневризма

**Адрес за кореспонденция:** д-р Елена Димитрова, Отделение по спешна кардиология, МБАЛ Национална кардиологична болница, ул. Коньовица № 65, 1309 София, e-mail: elena.sv@gmail.com

**Summary.** Involvement of the descending aorta only accounts for 38% of all cases of aortic dissection. Mortality in these patients is lower in the acute phase but is similar to surgically treated proximal aortic dissection in the long-term and is primarily due to progressive aneurysmal dilation of the false lumen with late aortic rupture. Predictors of future complications include older age, maximal aortic diameter, false lumen diameter and patency, poorly controlled arterial hypertension, presence of chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. We present the case of a 70-year-old female patient with medically treated distal aortic dissection, who was admitted to the hospital with new-onset chest pain and hemoptoe. The imaging studies showed a giant aneurysm of the thoracic aorta with rupture of the false lumen and formation of periaortic hematoma and left-sided pleural effusion.

**Key words:** aortic dissection, aneurysm of the thoracic aorta, aortic aneurysm rupture

**Address for correspondence:** Elena Dimitrova, MD, Intensive Cardiac Care Unit, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa St., Bg – 1309 Sofia, e-mail: elena.sv@gmail.com

### ВЪВЕДЕНИЕ

Острият аортен синдром има три форми – аортна дисекация, интрамурален хематом и пенетрираща язва. Аортната дисекация, чиято честота е 3-4

случая на 100 хиляди души на година, е най-честата (до 80%) и най-сериозната от тях. Мъжете се засягат по-често от жените (до 70% от случаите), като честотата нараства с възрастта и е най-висока в групата 50-70 години [29, 35]. Възходящата аор-

та е засегната при 62% от случаите (тип I и II по ДеБейки, тип А по Станфорд), а в останалите 38% се ангажира само низходящата аорта дистално от остиума на лявата артерия субклавия (тип III по ДеБейки, тип В по Станфорд) [1]. Дисекацията е остра до 14-ия ден от началото, подостра между 15-ия и 90-ия ден, след което се приема за хронична (до скоро за хронична се приемаше дисекацията след 15-ия ден) [36, 29].

Предразполагащи фактори за възникването на аортна дисекация са наличието на артериална хипертония, тютюнопушене, употреба на кокаин, предшествващи заболявания на аортата и аортната клапа, наследствени състояния (бикуспидна аортна клапа, синдром на Марфан, синдром на Ehlers-Danlos и др.), травми, преживяна сърдечна операция. Ятрогенната дисекация на аортата може да бъде усложнение на различни инвазивни процедури – сърдечна катетеризация, кардиопулмонален байпас, интрааортна балонна помпа и др.

Пациентите, преживели остра аортна дисекация, до края на живота си остават с повишен риск от образуване на аортна аневризма, аортна руптура или нова аортна дисекация. Това е валидно както за случаите с консервативно лекувана дисекация тип В, така и при хирургично коригирана дисекация тип А. Вероятната причина е, че след успешна операция на дисекация на проксималната аорта (тип А) с използване на различни хирургични техники фалшивият лумен остава частично или напълно проходим при 31-89% от случаите и персистира дисекация на дисталната аорта, анатомично еквивалентна на дисекация тип В [14, 17, 18].

При нелекувани пациенти с аортна дисекация смъртността е около 60% в рамките на първата седмица и до 75% до края на втората седмица [1, 2]. Прогнозата при жените е по-лоша поради атипичната презентация и по-късното поставяне на диагнозата. На фона на съвременното медикаментозно и хирургично лечение общата смъртност е намаляла значително, но все пак остава висока – 27%, по данни от International Registry of Acute Aortic Dissections (IRAD) [4]. При засягане само на низходящата аорта смъртността е значително по-ниска в острата фаза – 10% през първите 30 дни при неусложнени случаи и до 30% при наличие на усложнения (органична исхемия или непълна руптура) [3, 4]. Дългосрочната преживяемост при тип В дисекация е сравнима с преживяемостта при хирургично лекувана тип А дисекация – 75% на петата година [5, 6]. При средно 4-годишно проследяване Doroghazi и съавт. докладват сходна дългосрочна преживяемост след изписването от болницата на пациентите с проксимална и дистална дисекация, лекувани хирургично или медикаментозно – между 74 и 76% в различни-

те групи [6]. Според авторите това показва, че добрият резултат от избраното медикаментозно или хирургично лечение се задържа и при дългосрочно проследяване и, което е особено важно, че медикаментозното лечение при подходящо подбрани пациенти е толкова ефективно в дългосрочен план колкото хирургичното.

### Клиничен случай

Пациентката е жена на 70 години с давностна артериална хипертония с неоптимален контрол, захарен диабет тип 2 на перорална терапия, дислипидемия и хронично бъбречно заболяване III степен. Три години преди настоящата хоспитализация по повод новопоявила се силна гръдна болка с КТ аортография е установена дисекация на аортата тип В, започваща непосредствено след отделянето на лявата артерия субклавия, достигаща до бифуркацията на аортата и обхващаща началните сегменти на двете илиачни артерии, като висцералните клонове и бъбречните артерии изхождат от истинския лумен. Тогава е взето решение за консервативна терапия със стриктен контрол на артериалното налягане. Пациентката е проследявана редовно само с трансторакална ехокардиография за изключване на дисекация в асцендентната аорта и е била напълно асимптомна до преди един месец. Провежда амбулаторна терапия с метопролол сукцинат 50 mg дневно, празозин 2 mg и още един антихипертензивен медикамент, който не може да уточни. Не е провеждала амбулаторно проследяване със спирален скенер и не е предприемала стъпки за планова интервенция – TEVAR.

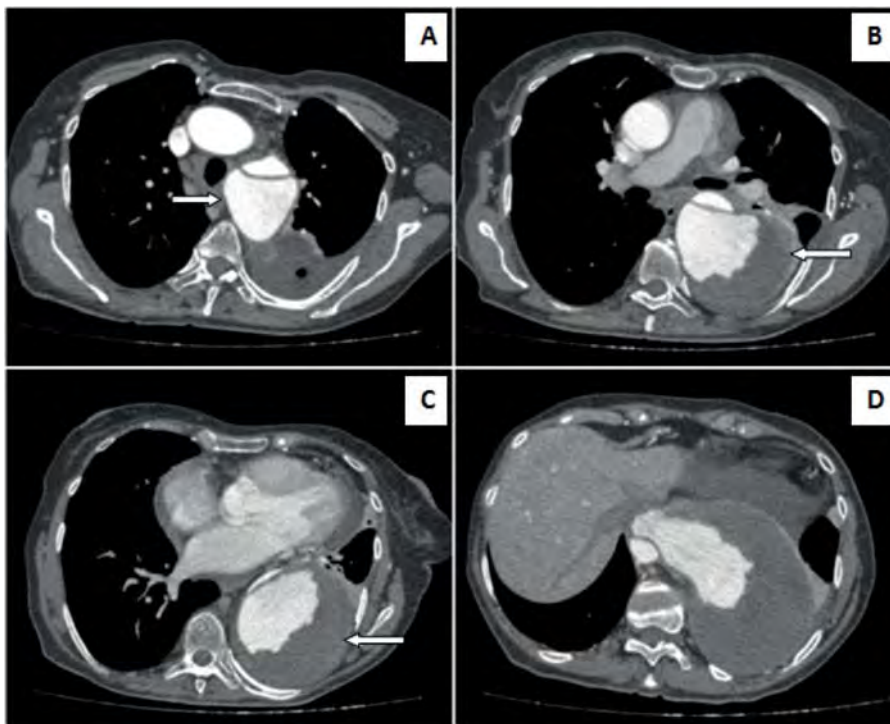
Повод за настоящата хоспитализация е болка в лявата гръдна половина, засилваща се при дишане, появила се един месец по-рано след физическо усилие, както и хемоптоие с давност една седмица. Електрокардиограмата при постъпването е в синусов ритъм, ляв позиционен тип, чести надкамерни екстрасистоли, липсват реполяризационни нарушения. От направените лабораторни изследвания е с данни за анемичен синдром (хемоглобин 82 g/l) при долнограничен MCV, ниско серумно желязо и нисък желязосвързващ капацитет, маркерите за миокардна некроза (серумна креатинфосфокиназа, MB фракция и високо чувствителен тропонин I) са в референтни граници. От направената рентгенография на гръден кош се обективизира разгъната, разширена и уплътнена торакална аорта, както и значителен разлят плеврален излив на ниво ляво долно и отчасти средно белодробно поле. Трансторакалната ехокардиография показва запазени размери, систолна функция и сегментна кинетика на лявата камера, недилатирани десни кухини,

нормална функция на сърдечните клапи, съмнение за флеп в аортната дъга, продължаващ в аневризмално дилатираната десцендентна аорта, централен флеп в абдоминалната аорта, малък перикарден джоб пред дясното предсърдие, както и голям левостранен плеврален излив, богат на фибрин. Проведе се КАТ аортография, която обективизира дисекация на аортата тип В с начало непосредствено след отделянето на артерия субклавия синистра, аневризмално дилатиран (до 50 mm) фалшив лумен с руптура на около 7 cm от началото на дисекацията със свободно изтичане на контрастна материя и с формиране на голяма частично тромбозирала кухина с максимален диаметър 89 mm, налична компресия от аневризмата върху левите белодробни вени и в по-ниска степен на лявото предсърдие, хиповентилация на дорзобазалните сегменти вляво поради компресия на долнолобарния бронх, плеврален излив вляво (фиг. 1). На ниво диафрагма фалшивият лумен е значимо по-голям с пристенна тромбоза (общ диаметър на аортата 59/56 mm). Трункус целиакус не се проследява в началния сегмент поради вероятна компресия, дистално е добре контрастиран. Артерия мезентерика супериор, както и двете ренални артерии изхождат от фалшивия лумен, а артерия мезентерика инфериор – от фалшивия. Налице е формиране на втора аневризма на 3 cm над бифуркацията на коремната аорта с пристенна тромбоза, с максимален диаметър 53 mm, с ангажиране на началните сегменти на

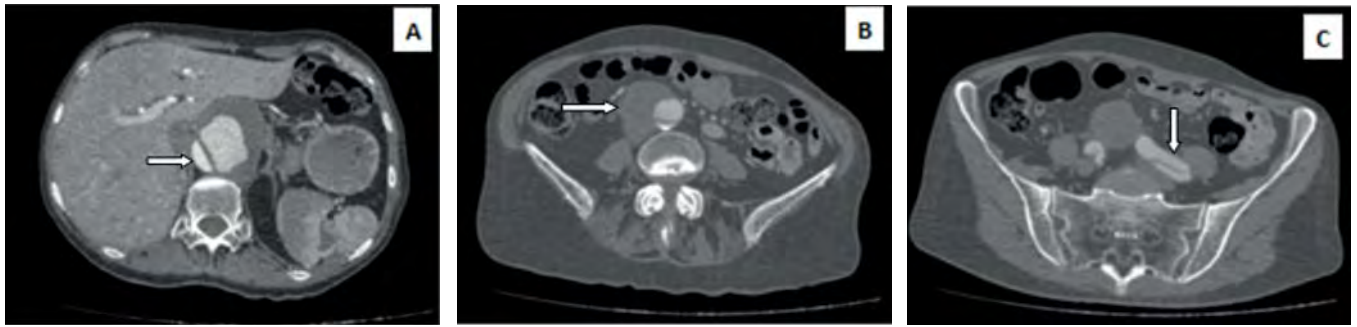
двете илиачни артерии, като дясната изхожда от истинския лумен, а лявата е обхваната от дисекацията (фиг. 2). В сравнение с предишната КАТ аортография не се установиха данни за нова дисекация. Пациентката беше оставена на консервативна терапия със стриктен контрол на артериалното налягане поради извънредно високия оперативен риск.

Проведе се активно комбинирано лечение с хипотензивни медикаменти (нитрат, бета-блокатор, АСЕ инхибитор и калциев антагонист), антибиотици, аналгетици, вливания на водно-солеви разтвори. Коригира се анемията с еднократна трансфузия на 323 ml изогрупова еритроцитна маса. По време на лечението пациентката беше асимптомна в покой на фона на оптимизирани стойности на систолното артериално налягане (< 120 mm Hg), с много добра спонтанна диуреза, с поява на плеврална по характеристика болка в лявата гръдна половина, купираща се бързо след приложение на опиати и аналгетици. Проведената контролна трансторакална ехокардиография не показва динамика. През второто денонощие настъпи внезапна загуба на съзнание, гаспово дишане, електромеханична дисоциация. Въпреки започнатата кардио-пулмонална ресусцитация, с картината на камерен отказ се регистрира екзитус леталис.

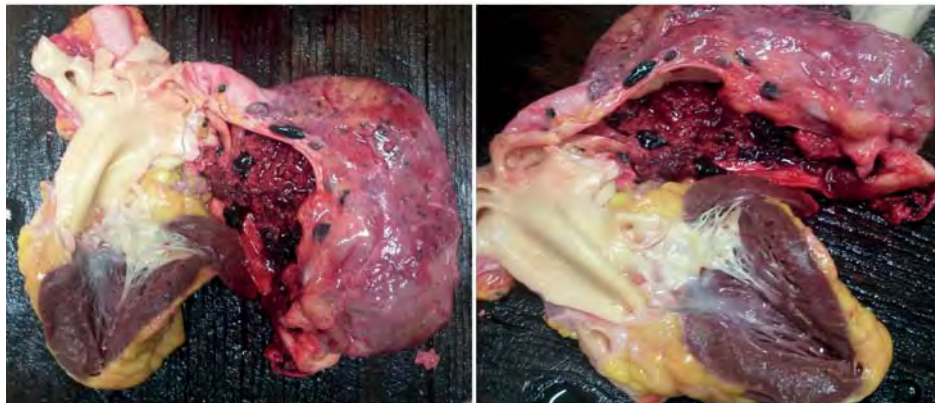
При аутопсията се установи аортна дисекация с начало непосредствено след отделянето на лявата артерия субклавия и гигантска аневризма на фалшивия лумен с размери 22 x 7 x 6 cm с пристенна тромбоза (фиг. 3).



Фиг. 1. КТ аортография. (А) Аневризмално дилатиран фалшив лумен разположен назад (стрелка). (В, С, D) Руптура на фалшивия лумен дорзално със свободно изтичане на контрастна материя и с формиране на голяма частично тромбозирала кухина (стрелка)



**Фиг. 2.** КТ аортография на коремната аорта. (А) Истинският лумен е разположен вдясно и назад (стрелка), а фалшивият е значитимо по-голям с пристенна тромбоза напред и вляво. (В) Налице е аневризма над бифуркацията на аорта абдоминалис с пристенна тромбоза (стрелка) с ангажиране на началните сегменти на двете илиачни артерии, като лявата е обхваната от дисекцията (С – стрелка)



**Фиг. 3.** Патоанатомичен препарат. Аортна дисекция тип В с начало непосредствено след отделянето на лявата артерия субклавия и гигантска аневризма на фалшивия лумен с пристенна тромбоза

## ОБСЪЖДАНЕ

Късната заболяемост и смъртност при тип В дисекция е за сметка на прогресивна аневризмална дилатация на фалшивия лумен с късна аортна руптура. Основни предиктори за формиране на аортна аневризма и последващи усложнения са възраст над 75 години, максималният аортен диаметър, диаметърът и проходимостта на фалшивия лумен, наличието на хронична обструктивна белодробна болест и захарен диабет, недобре контролираната артериална хипертония (увеличеното систолно и пулсово налягане) [5, 8, 12-14].

Според Marui и съавт. при стойности на максималния аортен диаметър над 40 mm и проходим фалшив лумен рискът за тежка аортна дилатация или руптура при 5-годишно проследяване е 67% спрямо едва 6% при липсата на тези 2 характеристики през острата фаза [7]. Song и съавт. проследяват 100 пациенти с дисекция, засягаща десцендентната торакална аорта (51 с тип 1 дисекция и 49 с тип 3 дисекция), за  $53 \pm 26$  месеца, като се провежда компютърна томография в острата фаза и при проследяването. Всички пациенти с тип 1 дисекция са насочени за хирургия на възходящата аорта. Заключение на авторите е, че

изходният диаметър на фалшивия лумен на нивото на горната десцендентна торакалната аорта е най-силният независим предиктор за късна аневризмална дегенерация при пациенти с дисекция тип А и В. Изходна стойност на диаметъра на фалшивия лумен на това ниво над 22 mm предсказва развитието на късна аневризма с чувствителност 100% и специфичност 76% и тези пациенти имат най-голяма честота на неблагоприятни събития (аневризма или смърт) ( $p < 0.001$ ). Голям фалшив лумен вероятно означава високо налягане в него, което има определяща роля за последващата му дилатация и образуването на аортна аневризма. В същото проучване при пациентите, които развиват късни аневризми, честотата на синдрома на Марфан и захарния диабет е по-висока в сравнение с останалите пациенти. Освен това се установява, че честотата на дилатация на дисталната аорта е сравнима при пациентите с тип 1 и тип 3 дисекция, въпреки че при пациентите с тип 1 дисекция входното отворение в асцендентната аорта е отстранено чрез хирургия. Според авторите този факт може да обясни споменатото по-горе наблюдение за сходната късна преживяемост след изписването на пациенти с всички видове аортна дисекция, независимо от начина на лечение. Също така формирането на късна аортна аневризма трябва



да се разглежда като късно усложнение на дисекацията на дисталната аорта, независимо от типа на изходната аортна дисекация или вида на операцията върху асцендентната аорта [15].

В серия пациенти на Bernard и съавт., включваща 73% пациенти с дисекация тип А и 27% с дисекация тип В, проследени за средно  $44 \pm 48$  месеца, най-силен предиктор за късна смъртност е проходимостта на фалшивия лумен в десцендентната аорта, като при проходим фалшив лумен относителният риск за смърт е 3,4 пъти по-висок (95% CI 1,20-9,8). Доказва се директна корелация между еволюцията на диаметъра на десцендентната аорта и проходимостта на фалшивия лумен при дисекация тип А. При тип В тази корелация не достига статистическа значимост поради по-малкия брой пациенти в тази група, но всички с диаметър на десцендентната аорта над 55 mm са били оперирани отново или са починали при проследяването [12]. Ето защо според повечето изследователи, когато аортният диаметър достигне 65 mm, трябва да се пристъпва към операция. Съществува и тенденция да се оперира по-рано при по-малък диаметър, когато фалшивият лумен е проходим [19, 20].

Няколко съвременни проучвания, сред които и един метаанализ, включващ всички описани в литературата серии пациенти между 1980 и 2003 г., обаче не установяват връзка между проходимостта на дисталния фалшив лумен и риска от реоперация, аортна руптура или смърт [21, 22, 24]. Възможно обяснение на това разминаване е фактът, че повечето проучвания не правят разлика между напълно проходим, частично тромбозирал или напълно тромбозирал фалшив лумен. При частичната тромбоза е налице едновременно кръвоток и тромбоза във фалшивия лумен. Според Fattori и съавт. частичната тромбоза на фалшивия лумен има протективна роля по отношение на последващата дилатация [23]. Противоположно е заключението на Tsai и съавт., които доказват, че частичната тромбоза на фалшивия лумен веща много лоша прогноза при пациенти с остра дисекация тип В [25]. Аргумент в полза на това твърдение е, че при наличие на частична тромбоза тромбът може да оклудира изходното отворстие (re-entry) на дисекацията с последваща невъзможност за декомпресия на фалшивия лумен и увеличаване на налягането в него и на напрежението на съдовата стена. Освен това хипоксията на аортната стена на мястото на тромбозата води до локален възпалителен отговор с последваща некроза и апоптоза на гладкомускулни клетки, дегенерация на еластичните компоненти и неоваскуларизация, които в крайна сметка водят до отслабване на аортната стена и увеличен риск от руптура [18].

Късната дилатация на дисталната аорта засяга най-често областта на дъгата и горната част на

десцендентната торакална аорта – 86% от случаите според Imtzeг и съавт. [26]. Скоростта на нарастване на аортата е различна за различните сегменти, като най-бързо дилатира десцендентната торакална аорта (до 3,7 mm годишно) [15, 23, 27]. Дилатацията на дисталната аорта е за сметка най-вече на фалшивия лумен [28]. Причина за това е механичната нестабилност на дисекиралата аортна стена, която на практика представлява тънък слой медия с адвентиция. Важно е да се отбележи, че моментът, в който започва нарастването на аортата, е непредвидим и може да настъпи дори след няколко години стабилитет [13]. Този факт, както и останалите налични данни за късната еволюция след преживяна аортна дисекация, дават основание да се препоръчва стриктно доживотно проследяване на пациентите чрез серийни образни изследвания (трансезофагеална ехокардиография, ядрено-магнитен резонанс или спирална компютърна томография) за предпазване от аортна руптура и за своевременно насочване за хирургично или перкутанно лечение [10, 12, 17, 18, 23].

Други фактори, които имат отношение към късната дилатация на аортата, са наличието на повишено систолно и пулсово налягане при проследяването [13, 28]. Ето защо медикаментозното лечение, целящо стриктен контрол на артериалното налягане, остава златен стандарт при пациенти с неусложнена хронична дистална аортна дисекация, резултат на консервативно лекувана дисекация тип В или след успешна хирургична корекция на дисекация тип А [5, 27, 33]. В препоръките на Европейското дружество по кардиология от 2014 г. медикаментозната терапия при неусложнена тип В аортна дисекация е индикация клас I с ниво на доказателственост C [36]. Прицелните стойности на систолното артериално налягане са 100-120 mm Hg и за постигането им в острата фаза се препоръчват бета-блокери и вазодилататори (нитроглицерин или натриев нитропрурид, както и калциеви антагонисти). След острата фаза постепенно се преминава на перорална терапия, като приемът на бета-блокери, калциев антагонист и ACE инхибитор продължава цял живот [50]. Приложението на бета-блокери се смята за крайъгълен камък в терапията на пациентите, преживели остра аортна дисекация. Протективният им ефект е независим от понижението на артериалното налягане и се дължи на намаляване на целеритетата на пулса (dp/dt) [30, 31]. При дългосрочно лечение бета-блокерите намаляват прогресията на аортната дилатация, необходимостта от последващи хоспитализации, честотата на свързани с дисекацията късни интервенции върху аортата, както и цената на лечението [34].

Въпреки агресивната медикаментозна терапия и стриктното проследяване със съвременните изоб-

разителни методики обаче, процентът на пациентите, които загиват от късна аортна руптура, остава висок. През първите 4-7 години след остра дисекация на аортата аневризмална дегенерация на фалшивия лумен в областта на торакалната аорта се наблюдава при 14 до 40% от пациентите, лекувани изцяло медикаментозно [4, 10, 11], а рискът от руптура в рамките на 3-5 години е 18-30% [8, 9].

Торакалното ендоваскуларно протезиране на аортата (thoracic endovascular aortic repair, TEVAR) започва успешно да навлиза в практиката след 1999 г. В случаите на неусложнена тип В дисекация процедурата цели стабилизиране на дисекиралата аорта за предотвратяване на късни усложнения чрез индуциране на процес на аортно ремоделиране. Затварянето на проксималното интимално отворствие чрез имплантация на покрит стент (стент-графт) пренасочва кръвотока към истинския лумен, като по този начин подобрява дисталната перфузия. Тромбозата на фалшивия лумен води до свиването му и предотвратява аневризмалната му дегенерация във времето и последващата руптура [36]. Засега има малко данни, сравняващи TEVAR с медикаментозна терапия при пациенти с неусложнена тип В аортна дисекация. В проучването Investigation of Stent Grafts in Patients with Type B Aortic Dissection (INSTEAD) са рандомизирани 140 пациенти с подостра (давност > 14 дни) неусложнена тип В аортна дисекация [38]. Резултатите от 2-годишното проследяване показват, че TEVAR е ефективна процедура (аортно ремоделиране се наблюдава при 91,3% от интервенираните пациенти спрямо 19,4% от пациентите, лекувани медикаментозно,  $p < 0,001$ ), но не се доказва клинична полза спрямо медикаментозната терапия (преживяемост  $88,9 \pm 3,7\%$  с TEVAR спрямо  $95,6 \pm 2,5\%$  с оптимална медикаментозна терапия,  $p = 0,15$ ). Въпреки ниската ранна оперативна заболяемост и смъртност, късните усложнения (миграция или фрактура на стента, endoleak и др.) са много по-чести от докладваните при отворената аортна хирургия [51]. Резултатите от по-продължителното проследяване на тези пациенти (INSTEAD-XL) обаче показват, че свързаната с аортата смъртност (6,9% в групата с TEVAR спрямо 19,3%,  $p = 0,04$ ) и прогресията на заболяването (27% в групата с TEVAR спрямо 46,1%,  $p = 0,04$ ) са значително по-ниски след 5-годишно проследяване в групата с TEVAR в сравнение с групата, лекувана изцяло медикаментозно. Пълна тромбоза за фалшивия лумен се установява в 90,6% в групата с TEVAR спрямо едва 22% в медикаментозно лекуваната група [39]. Установява се също тенденция за намаляване на общата смъртност в групата с TEVAR – 11,1% спрямо 19,3% ( $p = 0,13$ ). Необходимостта от реоперация на петата година е сравнима в двете групи. Подобно е заключението и на IRAD регистъра, където обаче са включени и пациенти с усложнена дисекация – сходна вътреболнична и едногодишна смъртност и по-ниска смъртност на петата година в групата на TEVAR

(15.5% спрямо 29.0%,  $p = 0.018$ ) [40]. Според препоръките на Европейското дружество по кардиология от 2014 г. при неусложнена аортна дисекация тип В TEVAR може да се обсъжда (клас на индикацията IIa, ниво на доказателственост В) [36].

Терминът „усложнена“ аортна дисекация тип В включва случаите на персистираща или рецидивираща болка, неконтролирана артериална хипертония въпреки максимална терапия, ранна аортна експанзия, нарушена перфузия и признаци на руптура (хемоторакс, нарастващ медиастинален или периаортен хематом) [36]. Наблюдава се при 25-40% от пациентите с аортна дисекация тип В [45, 52]. В тези случаи TEVAR е лечението на първи избор [36, 37]. Целта е да се затвори първичното отворствие и перфорационните места в десцендентната аорта с пренасочване на кръвотока към истинския лумен, което води до декомпресия и подобряване на перфузията на периферните и висцералните артерии. Стимулира се и тромбозата на фалшивия лумен, което от своя страна води до аортно ремоделиране и стабилизиране на съдовата стена. Допълнителни фактори, имащи съществено отношение към прогнозата в тези случаи, са диаметърът на фалшивия лумен, локализацията на първичното отворствие, наличието на ретроградна дисекация в аортната дъга [41]. Тепърва ще се търси отговор на въпроса дали тези подгрупи пациенти имат полза от незабавна корекция с TEVAR [36]. При липсата на проспективни рандомизирани проучвания има нарастващ брой доказателства, че TEVAR има съществено предимство пред отворената хирургия при остра усложнена дисекация тип В. Докладваният технически успех е 97-99%, клиничният успех (изолиране на фалшивия лумен, липса на необходимост от хирургия или смърт) е 83-84%, а преживяемостта на втората година – над 80% [46, 47]. Един проспективен многоцентров европейски регистър, включващ 50 пациенти, демонстрира 30-дневна смъртност 8%, инсулт и исхемия на гръбначния мозък съответно 8 и 2% [42]. Освен това при приложение на TEVAR се избягва травмата от хирургичния достъп, както и усложненията на екстракорпоралната циркулация, значимо се намалява кръвозагубата и се скъсява болничният престой. Сред възможните усложнения на процедурата са инсулт в резултат на манипулирането на катетъра в атеросклеротично променената възходяща аорта и аортна дъга (с честота 3-10%), ангулация, миграция или фрактура на стента, персистиране на кръвоток в аневризмалния сак (endoleak), обструкция на важни страничните клонове (лявата артерия субклавия, интеркосталните артерии под 6-то междуребрие и висцералните артерии), руптура на аортата по време на имплантацията на стента, усложнения от съдовия достъп (феморални и илиачни артерии, коремна аорта), хронична прогресираща дилатация на истинския и фалшивия лумен [48, 51]. Трябва да

се има предвид, че наличието на синдром на Марфан или друго заболяване на съединителната тъкан е било изключващ критерий в повечето проучвания [51]. Освен това докладвана честота на реинтервенции е сравнително висока – до 33% [46].

Хирургията остава предпочитан метод при заболявания на артериите на долните крайници, силно извити илиачни артерии, неподходяща ангулация на аортната дъга, както и липса на подходяща проксимална зона за имплантация на стент-графта. Целта на отворената хирургична корекция е резекция на първичното отворстие, заместване на дисекиралата десцендентна аорта с дакронова протеза и насочване на кръвотока към истинския лумен, което води до декомпресията му и до подобрена дистална перфузия [43]. Тъй като при повечето пациенти първичното отворстие се намира близо до остиума на лявата артерия субклавия, операцията се извършва в условията на дълбок хипотермичен циркулаторен арест чрез левостранна торакотомия. Тази хирургична техника дава възможност за „отворена“ проксимална анастомоза с незасегнатата от дисекацията дистална част на аортната дъга. Въпреки че резултатите от хирургичното лечение са се подобрили през последните десетилетия, те остават субоптимални с вътреболнична смъртност от 9,6 до 29,3% според различните автори [32, 49]. Смъртността и рискът от усложнения са значително по-високи при възрастни пациенти и при наличие на тежки придружаващи заболявания – исхемична болест на сърцето, хронично белодробно заболяване, бъбречна недостатъчност, както и злокачествени заболявания [48]. Чести усложнения на отворената хирургия са исхемия на гръбначния мозък (6,8%), инсулт (9%), мезентериална исхемия/инфаркт (4,9%) и остра бъбречна недостатъчност (19%) [45]. Спешните операции при аортна руптура и аортна дисекация са с по-висока ранна постоперативна смъртност в сравнение с плановите операции [53]. Общата честота на нежелани събития през първата година (смърт, параплегия, инсулт или диализа) е 26%, а общата преживяемост – 78% в края на първата година, 68% на петата и 59% на десетата година. Пациентите без необходимост от реоперация на дисталната аорта са 99% в края на първата година, 93% на петата година и 83% на десетата година [32].

На базата на наличните доказателства в препоръките на Европейското дружество по кардиология от 2014 г. при усложнена остра аортна дисекация тип В хирургичното лечение остава на заден план (клас IIb, ниво на доказателственост C) и се препоръчва TEVAR (клас I, ниво на доказателственост C) [36]. В случаите на аневризми, формирани на базата на хронична аортна дисекация тип В, методът на лечение трябва да се обсъди от мултидисциплинарен екип, като се вземе предвид възможността за извършване на TEVAR или хирургична корекция [37].

В описания клиничен случай при липса на усложнения в острата фаза е предприето консервативно поведение с медикаментозна терапия, целяща стриктен контрол на артериалното налягане. В периода на проследяване не са използвани препоръчаните от актуалните ръководства образни изследвания (трансезофагеална ехокардиография, ядрено-магнитен резонанс или спирална компютърна томография), тъй като те са били недостъпни за пациентката, и при втората хоспитализация вече са налице усложнения, които се оказват фатални. Една от причините за неблагоприятния ход на заболяването са регулаторните стандарти на НЗОК, особено стриктни за скъпоструващите образни изследвания, както и фактът, че в България не се реимбурсира медицинският консуматив за TEVAR, липсва и клинична пътека за медикаментозно лечение на аортна дисекация. Всичко това поставя пациентите и лекуващите ги лекари в трудна ситуация и без възможност за съвременно лечение. Случаят дава представа за еволюцията на заболяването при немалка част от медикаментозно лекуваните пациенти.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Натрупаните данни за естествената еволюция на острата аортна дисекация тип В доведоха до промяна в терапевтичната стратегия през последните десетилетия и до подобряване на резултатите от лечението. Медикаментозната терапия остава първи избор за по-голямата част от пациентите. В случаите на животозастрашаващи усложнения се пристъпва към хирургично или ендоваскуларно лечение. Независимо от избрания подход, тези пациенти подлежат на стриктен доживотен контрол на артериалното налягане и редовно проследяване с използване на различни образни методики. Въпреки постигнатия голям напредък, смъртността и честотата на късните усложнения обаче остават високи, поради което са необходими още проучвания, касаещи патофизиологията, диагностиката и оптималния избор на терапия.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография

1. Masip, A. E. Natural history and therapeutic management of acute aortic syndrome. – Rev. Esp. Cardiol., **57**, 2004, № 7, 667-679.
2. Hirst, A., V. Johns et S. J. Krime. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. – Medicine, **37**, 1958, 217-279.
3. Suzuki, T. et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). – Circulation, **108**, 2003, (Suppl II), II312-317.
4. Hagan, P. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). New insights into an old disease. – JAMA, **283**, 2000, 897-903.
5. Masuda, Y. et al. Prognosis of patients with medically treated aortic dissections. – Circulation, **84**, 1991, (Suppl III), III7-13.
6. Doroghazi, R. et al. Long-term survival of patients with treated aortic dissection. – J. Am. Coll. Cardiol., **3**, 1984, 1026-1034.

7. Marui, A. et al. Toward the best treatment for uncomplicated patients with type B acute aortic dissection. – *Circulation*, **100**, 1999, (Suppl II), II275-280.
8. Neya, K. et al. Outcome of stanford type B acute aortic dissection. – *Circulation*, **86**, 1992, (Suppl II), II1-7.
9. Griep, R. B. et al. Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms. – *Ann. Thorac. Surg.*, **67**, 1999, 1927-1930.
10. Hata, M. et al. Optimal treatment of type B acute aortic dissection: long-term medical follow-up results. – *Ann. Thorac. Surg.*, **75**, 2003, 1781-1784.
11. Winnerkvist, A. et al. A prospective study of medically treated acute type B aortic dissection. – *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **32**, 2006, 349-355.
12. Bernard, Y. et al. False lumen patency as a predictor of late outcome in aortic dissection. – *Am. J. Cardiol.*, **87**, 2001, 1378-1382.
13. Zierer, A. et al. Aortic enlargement and late reoperation after repair of type A aortic dissection. – *Ann. Thorac. Surg.*, **84**, 2007, 479-487.
14. Mulder, B. et al. Van der Wall. Predictors for aneurysmal formation. – *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, **24**, 2008, 641-643.
15. Song, J. M. et al. Long-term predictors of descending aorta aneurysmal change in patients with aortic dissection. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **50**, 2007, № 8, 799-804.
16. Schor, J. et al. Selective management of acute type B aortic dissection: long-term follow-up. – *Ann. Thorac. Surg.*, **61**, 1996, № 5, 1339-1341.
17. Moore, N. et al. Fate of the native aorta after repair of acute type A dissection: a magnetic resonance imaging study. – *Heart*, **75**, 1996, № 1, 62-66.
18. Kirsch, M. et al. Fate of the distal aorta after surgical repair of acute DeBakey type I aortic dissection: A review. – *Arch. Cardiovasc. Dis.*, **104**, 2011, № 2, 125-130.
19. Coady, M. A. et al. Surgical intervention criteria for thoracic aortic aneurysms: a study of growth rates and complications. – *Ann. Thorac. Surg.*, **67**, 1999, № 6, 1922-1926.
20. Elefteriades, J. A. et al. Management of descending aortic dissection. – *Ann. Thorac. Surg.*, **67**, 1999, № 6, 2002-2005.
21. Sakaguchi, G. et al. Patency of distal false lumen in acute dissection: extent of resection and prognosis. – *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.*, **6**, 2007, № 2, 204-207.
22. Kimura, N. et al. Influence of patent false lumen on long-term outcome after surgery for acute type A aortic dissection. – *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **136**, 2008, № 5, 1160-1166.
23. Fattori, R. et al. Evolution of aortic dissection after surgical repair. – *Am. J. Cardiol.*, **86**, 2000, № 8, 868-872.
24. Myrmel, T., D. T. Lai et D. C. Miller. Can the principles of evidence-based medicine be applied to the treatment of aortic dissections? – *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **25**, 2004, № 2, 236-242.
25. Tsai, T. T. et al. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. – *N. Engl. J. Med.*, **357**, 2007, № 4, 349-359.
26. Immer, F. F. et al. Can the principles of evidence-based medicine be applied to the treatment of aortic dissections? – *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **25**, 2004, № 2, 236-242.
27. Halstead, J. C. et al. The fate of the distal aorta after repair of acute type A aortic dissection. – *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **133**, 2007, № 1, 127-135.
28. Almeida, A. G. et al. Impact of aortic dimensions and pulse pressure on late aneurysm formation in operated type A aortic dissection. A magnetic resonance imaging study. – *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, **24**, 2008, № 6, 633-640.
29. Thrumurthy, S. G. et al. The diagnosis and management of aortic dissection. – *BMJ*, **11**, 2011, 344, d8290.
30. Engelfriet, P. et B. Mulder. Is there benefit of beta-blocking agents in the treatment of patients with the Marfan syndrome? – *Int. J. Cardiol.*, **114**, 2007, № 3, 300-302.
31. Meijboom, L. J. et al. Beta-blocking therapy in patients with the Marfan syndrome and entire aortic replacement. – *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **26**, 2004, № 5, 901-906.
32. Zoli, S. et al. Long-term survival after open repair of chronic distal aortic dissection. – *Ann. Thorac. Surg.*, **89**, 2010, № 5, 1458-1466.
33. Glower, D. D. et al. Comparison of medical and surgical therapy for uncomplicated descending aortic dissection. – *Circulation*, **85**, 1990, (5 Suppl), IV39-46.
34. Genoni, M. et al. Chronic beta-blocker therapy improves outcome and reduces treatment costs in chronic type B aortic dissection. – *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **19**, 2001, № 5, 606-610.
35. Olsson, C. et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. – *Circulation*, **114**, 2006, 2611-2618.
36. Erbel, R. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. – *Eur. Heart J.*, **35**, 2014, 2873-2926.
37. Grabenwöger, M. et al. Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) for the treatment of aortic diseases: a position statement from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). – *Eur. Heart J.*, **33**, 2012, № 13, 1558-1563.
38. Nienaber, C. A. et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. – *Circulation*, **120**, 2009, 2519-2528.
39. Nienaber, C. A. et al. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. – *Circ. Cardiovasc. Interv.*, **6**, 2013, 407-416.
40. Fattori, R. et al. Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). – *JACC Cardiovasc. Interv.*, **6**, 2013, 876-882.
41. Weiss, G. et al. The location of the primary entry tear in acute type B aortic dissection affects early outcome. – *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **42**, 2012, 571-576.
42. Heijmen, R. H. et al. Valiant thoracic stent-graft deployed with the new captivia delivery system: procedural and 30-day results of the Valiant Captivia registry. – *J. Endovasc. Ther.*, **19**, 2012, 213-225.
43. Bozinovski, J. et J. S. Coselli. Outcomes and survival in surgical treatment of descending thoracic aorta with acute dissection. – *Ann. Thorac. Surg.*, **85**, 2008, 965-970.
44. Lansman, S. L. et al. Acute type B aortic dissection: surgical therapy. – *Ann. Thorac. Surg.*, **74**, 2002, S1833-S1835; discussion S1857-S1863.
45. Fattori, R. et al. Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option?: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection. – *JACC Cardiovasc. Interv.*, **1**, 2008, 395-402.
46. Alves, C. M. et al. Endovascular treatment of type B aortic dissection: the challenge of late success. – *Ann. Thorac. Surg.*, **87**, 2009, № 5, 1360-1365.
47. Kim, U. et al. Intermediate to long-term outcomes of endoluminal stent-graft repair in patients with chronic type B aortic dissection. – *J. Endovasc. Ther.*, **16**, 2009, № 1, 42-47.
48. Apostolakis, E., N. G. Baikoussis et M. Georgiopoulos. Acute type-B aortic dissection: the treatment strategy. – *Hellenic J. Cardiol.*, **51**, 2010, № 4, 338-347.
49. Trimarchi, S. et al. Role and results of surgery in acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). – *Circulation*, **114**, 2006, (1 Suppl), I357-364.
50. Golledge, J. et K. A. Eagle. Acute aortic dissection. – *Lancet*, **372**, 2008, № 9632, 55-66.
51. Svensson, L. G. et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. – *Ann. Thorac. Surg.*, **85**, 2008, (1 Suppl), S1-41.
52. Cambria, R. P. et al. Vascular complications associated with spontaneous aortic dissection. – *J. Vasc. Surg.*, **7**, 1988, № 2, 199-209.
53. Hiratzka, L. F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. – *Circulation*, **121**, 2010, e266-e369.

## КОНСЕРВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМАТОМ НА МЕЖДУКАМЕРНАТА ПРЕГРАДА СЛЕД ХИРУРГИЧНО ЗАТВАРЯНЕ НА МЕЖДУКАМЕРЕН СЕПТАЛЕН ДЕФЕКТ И РЕЗЕКЦИЯ НА ПОДКЛАПНА АОРТНА СТЕНОЗА

*Б. Ганев<sup>1</sup>, Ст. Лазаров<sup>2</sup>, И. Митев<sup>2</sup>, Г. Константинов<sup>2</sup> и П. Митев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Клиника по детски болести и детска кардиология, МБАЛ „Национална кардиологична болница” – София

<sup>2</sup>Отделение по хирургия на вродените сърдечни малформации  
МБАЛ „Национална кардиологична болница” – София

## CONSERVATIVE TREATMENT OF AN INTERVENTRICULAR SEPTAL HEMATOMA AFTER SURGICAL CLOSURE OF A VENTRICULAR SEPTAL DEFECT AND RESECTION OF A SUBAORTIC STENOSIS

*B. Ganev<sup>1</sup>, St. Lazarov<sup>2</sup>, I. Mitev<sup>2</sup>, G. Konstantinov<sup>2</sup> and P. Mitev<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Department for Pediatric Cardiology, National Heart Hospital – Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup>Department for Surgery of Congenital Heart Defects, National Heart Hospital – Sofia, Bulgaria

**Резюме:** Представяме рядък случай на хематом на междукамерната преграда, появил се след затваряне с дакронова заплата на перимембранозен междукамерен дефект и резекция на дискретна подклапна аортна стеноза при 7-месечно кърмаче. От 3-ия следоперативен час се регистрираха пристъп от нодална ектопична тахикардия и съпътстващо хемодинамично влошаване. Трансторакалната ехокардиография показва наличието на голям хематом на междукамерната преграда, причиняващ лека систолна дисфункция, но без обструкция на камерното пълнене или изтласкване. Решено бе, че не е необходима хирургична ревизия и пациентът се третира консервативно, при което интрасепталният хематом претърпя пълно обратно развитие. По време на двегодишното амбулаторно проследяване, не се установиха трайни структурни или функционални промени от страна на междукамерната преграда.

**Ключови думи:** хематом на междукамерната преграда, междукамерен септален дефект-хирургично затваряне

**Адрес** д-р Борислав Ганев, Детска кардиологична клиника, МБАЛ „Национална кардиологична болница”, ул. “Коньовица”

**за кореспонденция:** № 65, 1309 София, e-mail: borislavganev@yahoo.com

**Summary:** We report a rare case of interventricular septal hematoma after patch closure of a perimembranous ventricular septal defect and resection of a discrete subaortic stenosis in a 7-month-old infant. At the 3rd postoperative hour the patient had junctional ectopic tachycardia and was hemodynamically unstable. Transthoracic echocardiography showed a huge interventricular septal hematoma, causing mild systolic dysfunction. Despite that finding, there was no obstruction to the ventricular filling or ejection. We decided that surgical revision was not required and the patient was treated conservatively. The hematoma regressed spontaneously without further complications. During the two-year outpatient follow-up there were no permanent structural or functional alterations of the interventricular septum.

**Key words:** interventricular septal hematoma, ventricular septal defect – surgical closure

**Address** Borislav Ganev, MD, Department of Pediatric Cardiology, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa St., Bg – 1309 Sofia,  
**for correspondence:** e-mail: borislavganev@yahoo.com

### ВЪВЕДЕНИЕ

Хематомът на междукамерната преграда (ХМКП) е много рядка морфологична находка, особено в детската възраст. До момента е опис-

вана предимно като усложнение от прекарани: миокарден инфаркт, гръдна травма с контузия на сърцето или след операция за аортокоронарен байпас [1, 3].

Същевременно, в литературата има многобройни съобщения за появата на различни следоперативни усложнения от хирургичното затваряне на междукамерни дефекти (МКД), като най-чести са проводните нарушения (АВ блок, бедрен блок), дехисценция на заплатката с резидуален шънт и образуването на тромби [7]. Следоперативният ХМКП се явява възможно най-рядката компликация в хирургията на вродените сърдечни малформации.

### Клиничен случай

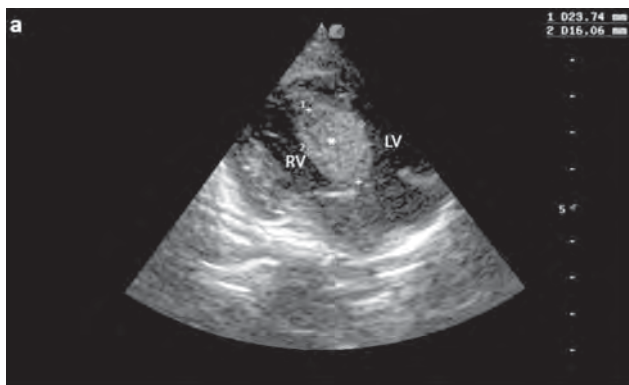
Представяме 7-месечно кърмаче с диагностициран на 3-дневна възраст междукамерен септален дефект. След първия месец е с прояви на сърдечна недостатъчност (СН), за което е започнато лечение. На 3-месечна възраст е консултирано в клиниката, когато са установени данни за недобре контролирана СН и незадоволително наддаване на тегло. Ехокардиографски (ЕхоКГ) е потвърдено наличието на голям, перимембранозен МКД със значим ляво-десен шънт и градиент между камерите от 40 mm Hg. Установена е и подклапна аортна стеноза тип циркулярна мембрана, разположена много близо под аортната клапа. Оптимизирано е лечението за СН и е взето решение за оперативно лечение в кратки срокове.

На 7-месечна възраст детето претърпя сърдечна операция в условията на екстракорпорално кръвообращение (ЕКК), с аортно-бикавален кардио-пулмонален байпас, умерена хипотермия (30° C) и кардиоплегичен арест. По време на 40 min клампаж на аортата, МКД се достигна транстрикуспидално и се затвори с дакронова заплатка и 9 единични, П-образни шева. Подклапната аортна стеноза се отстрани чрез резек-

ция и енуклеация през аортната клапа. При излизане от ЕКК, пациентът е в синусов ритъм, с умерена инотропна поддръжка от добутамин и милринон.

От третия следоперативен час, детето е с пристъп от нодална ектопична тахикардия и съпътстваща хемодинамична нестабилност. Трансторакалната ЕхоКГ показва значително задебелени входна и трабекуларна част на камерния септум (напречен размер до 24 mm в теледиастола) и глобална хипокинезия на същия, но без обструкция на камерното пълнене или изтласкване (фиг. 1). Установи се лека систолна дисфункция на ЛК с ФИ 56%. Тези данни, заедно с направената литературна справка, ни насочиха към диагнозата ХМКП. В засегнатите участъци на камерния септум ехографски не се образяваха хипоехогенни, кистозни участъци.

След обсъждане на случая се взе решение за изчаквателно поведение и консервативно лечение до трайно хемодинамично стабилизиране, с готовност за спешна хирургична ревизия в случай на клинично влошаване. Консервативното лечение включваше: седирание и обезболяване, командно дишане и инотропна поддръжка от допамин, добутамин и милринон. През цялото време се провеждаше стриктно хемодинамично мониториране и текущ ЕхоКГ контрол. Под лечение с интравенозен амиодарон, ритъмното нарушение се овладя през следващите 20 часа. В условията на стабилен синусов ритъм се установиха ЕКГ белези на миокардна исхемия – ST-депресия в преходните прекордиални отвеждания (V2-V4). Маркерите на миокардно увреждане (СРК, СРК-МВ и Тг I) са изследвани при постъпването и след това – ежедневно, до нормализирането им на 5-ия-6-ия следоперативен ден (табл. 1).



Фиг. 1. (а) Трансторакална следоперативна ехокардиография: апикален 4-кухилен образ. Вижда се интрамуралният септален хематом (\*), който не предизвиква обструкция на ЛК вход; (б) Трансторакална следоперативна ехокардиография: парастернален дългоосев образ. Интрамуралният септален хематом (\*) не предизвиква обструкция в ЛК изход.

Таблица 1. Следоперативна динамика на миокардните биомаркери

Време сл. оп.	При постъпване	18-и час	44-и час	68-и час	120-и час
Показател					
СРК	1991	2238	734	238	56
СРК-МВ	156	171	59	28	6,7
Тг I	90	100	64	-	0,5

В следващите 48 часа ЕхоКГ изследвания показва първоначална тенденция към нарастване размерите на засегнатия септален участък. Тогава се регистрира и лекостепенна обструкция в деснокамерния изходен път (ДКИП). Последва постепенна регресия на патологичните промени. Това бе свързано и с трайно хемодинамично стабилизиране след 3-ия следоперативен ден, което позволи успешна екстубация на 5-ия следоперативен ден. По-нататъшното ЕхоКГ проследяване показва намаляване размерите на ХМКП, изчезване на обструкцията в ДКИП и нормализиране на систолната камерна функция.

Пациентът беше изписан на 18-ия следоперативен ден, асимптоматичен и без лечение. Контролната ЕхоКГ показва: левокамерна ФИ 62% и теледиастолен обем на ЛК 54 ml; увеличена ехогенност и маса на входно-трабекуларния компонент от септума: предно-заднен размер 12 mm; обща септална дискинезия от неутрален тип; липса на градиент в камерните изходи и без остатъчен шънт на камерно ниво.

По време на двугодишното амбулаторно проследяване не бяха регистрирани усложнения и детето остана асимптомно. Серийните ЕхоКГ показваха пълно обратно развитие на септалните промени, като хеморагичната зона бе заменена от фиброза. Задържах се само лекостепенна дискинезия на септума от неутрален тип при съхранена глобална ЛК систолна функция.

## ОБСЪЖДАНЕ

Литературната справка откри 6 описани случая на ХМКП, появил се след хирургичното затваряне на МКД. При всички изходът е бил благоприятен, независимо от различното терапевтично поведение. При половината от тях подходът е бил консервативен [4, 5], а при останалите 3 е предприета хирургична евакуация на хематома чрез инцизия и дренаж или чрез неколкостепенни трансмиокардни пункции с аспирация.

В първия случай [2] диагнозата е поставена на 12-ия следоперативен час и поради хемодинамична нестабилност, заедно със сигнификантна обструкция в камерните изходи, се е наложила спешна хирургична ревизия с инцизия и частичен дренаж на хематома. Детето е изписано след 20-дневен болничен престой.

Другият подобен случай [8] е диагностициран интраоперативно и хематомът е пунктиран и аспириран през върха на ЛК, под ехокардиографски контрол. След излизането от ЕКК обаче ХМКП е рецидивирал, което е наложило той да се пункти-

ра още 2 пъти. Всичко това е довело до удължаване на общото оперативно време. Съобщава се за гладко протекъл ранен следоперативен период, с екстубация на 1-ви и изписване на 8-ми следоперативен ден. Няма данни от амбулаторното проследяване относно окончателната еволюция на ХМКП и наличието на трайни морфологични и/или функционални промени на междукамерната преграда. При третия случай от групата [6] интраоперативното ЕхоКГ изследване описва наличието на дисекиращ хематом, със субендокардно отслояване на септума от ляво, срещу поставената заплатка. Колекцията е била оградена с тънка мембрана, проминаваща в левокамерния изход и причиняваща хемодинамично значима обструкция. След като пациентът повторно е включен на ЕКК, са извършени инцизия и евакуация на хематома чрез трансортен достъп.

Ретроспективно оценяваме изчаквателното ни поведение под непрекъснат хемодинамичен и серийен ехографски контрол за правилно, тъй като то доведе до отличен средносрочен оперативен резултат, без трайни сърдечни увреждания и единствено за сметка на по-продължителен болничен престой. Въпреки че при детето се регистрираха нодална ектопична тахикардия и преходна камерна дисфункция, няма доказателства, че те имат връзка с ХМКП. Същите ритъмни и хемодинамични отклонения се срещат често в ранния следоперативен период, особено при новородени и кърмачета.

Решението за консервативно поведение се взе преди всичко въз основа на съпоставяне на рисковете: от една страна, хирургична ревизия в условията на сериозно ритъмно-проводно нарушение и хемодинамична нестабилност и от друга – опасността от поява на обструкция в левокамерния изход и/или руптура на междукамерния септум. Под внимание се взе и фактът, че засегнатата част от септума на ЕхоКГ изглеждаше дифузно имбибирана, без субендокардно отслояване или хипоехогенни, кистозни формации в мускулната си маса, т.е. нямаше обособена колекция, налагаща дрениране.

В заключение може да се каже, че поради изключително ниската честота на ХМКП, все още няма консенсус относно оптималната терапевтична стратегия. Състоянието на хемодинамиката и появата на значима обструкция в камерните изходи са основните фактори, определящи подхода във всеки конкретен случай. Резултатът от изчаквателното поведение при нашия пациент подкрепя преобладаващото схващане за благоприятната еволюция на следоперативния ХМКП при деца.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Di Bella, I., G. Minzioni et M. Viganò. Septal dissection and rupture evolved as an inferobasal pseudoaneurysm. – Ann. Thorac. Surg., **71**, 2001, 1358-1360.

2. Drago, M. et al. Interventricular septal hematoma in ventricular septal defect patch closure. – Ann. Thorac. Surg., **79**, 2005, 1764-1765.

3. Ettles, D. F., N. Firth et G. J. Williams. Fatal acute left ventricular outflow obstruction due to interventricular septal hematoma-diagnosis by TEE. – Eur. Heart J., **10**, 1989, 479-481.

4. Eyleten, Z. et al. An extremely rare complication of congenital heart surgery: interventricular septal hematoma. – Turk. J. Pediatr., **55**, 2013, 662-664.

5. Jensen, R. et al. Postoperative ventricular septal hematoma: natural history of two pediatric cases. – J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **133**, 2007, 1016-1021.

6. Mart, Ch. et A. Kaza. Postoperative dissecting ventricular septal hematoma: recognition and treatment. – ISRN Pediatrics, 2011; doi:10.5402/2011/534940

7. Mavrodius, C., C. L. Backer et J. P. Jacobs. Ventricular septal defects. – In: Mavrodius C, Backer CL, editors. Pediatric cardiac surgery. Philadelphia, Mosby, 2003. 298-320.

8. Paladino, M. A. et al. Unexpected interventricular septal hematoma after ventricular septal defect closure: intraoperative echocardiographic early detection. – Eur. J. Echocardiogr., **8**, 2007, 395-397.

ДРУЖЕСТВОТО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ РАЗРАБОТИ И ПОДДЪРЖА:

Сървър за дистанционно обучение на ДКБ за медицински специалисти – <http://dl.cardiobg.com/>

и

Сървър за дистанционно обучение на ДКБ за пациенти – <http://cardiosite.eu/>.

Пряк достъп до тях има от официалната страница на ДКБ.

