

СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Пламен Гацов

ЗАМЕСТИК ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Димитър Раев

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Васил Велчев

Асен Гудев

Теменуга Донова

Цветана Кътова

Федя Николов

Иво Петров

Арман Постаджиян

Божидар Финков

Маргарита Цонзарова

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

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

Ива Паскалева

Атанас Пенев

Пламен Петровски

Константин Рамшев

Хосе Редон – Испания

Николай Рунев

Христан Рогелов – Швейцария

Вера Сиракова

Снежана Тишева

Мария Токмакова

Васил Трайков

Диана Трендафилова

Елина Трендафилова

Герасимос Филипатос – Гърция

Добри Хазърбасанов

Михалис Хамилос – Гърция

Ги Хендрикс – Белгия

Красимира Христова

Чавдар Шалганов

EDITOR-IN-CHIEF

Plamen Gatzov

DEPUTY EDITOR

Dimitar Raev

ADVISORY BOARD

Vasil Belchev

Assen Goudev

Temenuga Donova

Tzvetana Katova

Fedia Nikolov

Ivo Petrov

Arman Postadjian

Bojidar Finkov

Margarita Tzonzarova

EDITORIAL BOARD

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

Iva Paskaleva

Atanas Penev

Plamen Petrovski

Konstantin Ramshev

Josep Redon – Spain

Nikolay Runev

Christan Roguelov – Swiss

Vera Sirakova

Snejana Tisheva

Mariya Tokmakova

Basil Traykov

Diana Trendafilova

Elina Trendafilova

Gerasimos Filippatos – Greece

Dobri Hazarbasanov

Mihalīs Hamilos – Greece

Guy Heyndrickx – Belgium

Krasimira Hristova

Tchavdar Shalganov

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>Д. Якова, М. Христов, Н. Станчева, Т. Рашев и С. Тишева.</i> Влияние на C > T полиморфизма в четвърта хромозома и нивата на С-реактивен протеин (CRP) при пациенти с предсърдно мъждене.....	7
<i>Л. Демиревска и Д. Гочев.</i> Химиотерапия и сърдечна недостатъчност.....	11
<i>Р. Илиева, Е. Кинова, Н. Спасова и А. Гудев.</i> Приложение на контрастната ехокардиография.....	20
<i>Р. Чернева, Ж. Чернева, М. Господинова, С. Денчев и Р. Петков.</i> Субклинична левокамерна диастолна дисфункция при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест – реалност и предизвикателство. Патогенетични механизми, клинично значение и подход.....	28

АВТОРСКИ СТАТИИ

<i>Б. Кръстев, Н. Спасова, Л. Шопов, Р. Илиева, Е. Кинова и А. Гудев.</i> Клинико-демографски профил на българските пациенти със стабилна коронарна болест – данни от CLARIFY регистър.....	35
<i>А. Ангелов, Л. Мирчева, А. Кишева, Й. Йотов.</i> Клинична характеристика на симптомни болни с необструктивна и обструктивна коронарна болест и липса на коронарен артериален калций: изследване с компютъртомографска коронарна ангиография.....	40
<i>А. Кънева-Ненчева, Л. Димитров, Е. Левунлиева, К. Каракашева, И. Велковски, М. Цонзарова, А. Александров, П. Митев, Л. Бояджиев, Ц. Кътова и Н. Гочева.</i> Транскатетърно затваряне на междупредсърден дефект при възрастни.....	48

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

<i>Св. Йовев, Г. Лютов и Т. Златанов.</i> Имплантиране на кардиостимулатор, съвместим с ядрено-магнитен резонанс, при пациент, работещ във високорискова среда с електромагнитно поле.....	58
<i>П. Гацов, Г. Тодоров и Х. Камах.</i> Остър коронарен синдром вследствие на остиална стеноза на ствола на лява коронарна артерия при пациент с третичен сифилис.....	62
<i>Св. Йовев и М. Станева.</i> Контралатерална имплантация на дефибрилиращ електрод при пациент с надграждане на ресинхронизираща система с кардиовертер дефибрилатор.....	65

CONTENTS

REVIEWS

<i>D. Yakova, M. Hristov, N. Stancheva, T. Rashev and S. Tisheva.</i> Frequency of C > T Polymorphism in fourth chromosome and levels of CRP in patients with atrial fibrillation.....	7
<i>L. Demirevska and D. Gochev.</i> Chemotherapy and heart failure.....	11
<i>R. Ilieva, E. Kinova, N. Spasova and A. Goudev.</i> Clinical Applications of contrast echocardiography.....	20
<i>R. Cherneva, Zh. Cherneva, M. Gospodinova, S. Denchev and R. Petkov.</i> Subclinical diastolic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease – reality and challenge. Pathogenetic mechanisms, clinical significance and management.....	28

ORIGINAL ARTICLES

<i>B. Krastev, N. Spasova, L. Shopov, R. Ilieva, E. Kinova and A. Goudev.</i> Clinical and demographic profile of Bulgarian patients with stable coronary artery disease – data from the CLARIFY registry.....	35
<i>A. Angelov, L. Mircheva, A. Kischeva, Y. Yotov.</i> Clinical characteristics of symptomatic patients with non-obstructive and obstructive coronary artery disease in the absence of coronary artery calcification: an evaluation by coronary computed tomographic angiography.....	40
<i>A. Kaneva-Nencheva, L. Dimitrov, E. Levunlieva, K. Karakasheva, I. Velkovski, M. Tzonzarova, A. Alexandrov, P. Mitev, L. Bojadjiev, C. Katova, N. Gocheva.</i> Transcatheter closure of atrial septal defects in adults.....	48

CASE REPORTS

<i>Sv. Yovev, G. Lyutov and T. Zlatanov.</i> Implantation of magnetic resonance compatible pacemaker in a patient, working at high risk environment with electromagnetic field.....	58
<i>P. Gatzov, G. Todorov and H. Kamah.</i> Acute coronary syndrome as a consequence of left main artery ostial stenosis in patient with tertiary syphilis.....	62
<i>Sv. Yovev and M. Staneva.</i> Trans venous contralateral implantation of defibrillation lead in a patient for upgrade to resynchronization therapy device with defibrillation function.....	65

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, дмн, Клиника по кардиология, Втора многопрофилна болница за активно лечение, бул. „Хр. Ботев“ № 120, 1202 София, България, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

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

При изпращане на материала се попълва **ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА СЪГЛАСИЕ** от всички членове на авторския колектив.

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 водещия автор (адрес с пощенския код, телефони/GSM и имейл). **ТЕКСТЪТ** Предпочитани обем: 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. **ИЛЮСТРАТИВНИЯТ МАТЕРИАЛ** (таблицы, фигури, снимки) се представя със съответни заглавия и легенди на български език. Снимките трябва да бъдат с добро качество за възпроизвеждане. Илюстрациите, които са заимствани от чужди източници, следва да са преведени на български език, както и да е взето разрешение от притежателя на авторските права за ползването им (ако не е изрично упоменато, че са със свободен достъп и могат да бъдат ползвани и модифицирани). Източникът трябва да е цитиран след илюстрацията, както и в библиографската справка на материала. **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), година, том (volumen), номер на книгата, страници (от-до). Пример: Valetti US, Miller TD, Hodge DO, GibbonsRJ. Exercise single-photon emission computed tomography provides effective risk stratification of elderly men and elderly women. Circulation, 2005;111(14):1771-6. **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: Kern MJ. Control of myocardial blood flow. In Kern MJ (Ed.), SCAI Interventional Cardiology Board Review. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins 2013. **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). Пример: Томов Ил., Наумов Н. Ехографска диагностика на вътрешните болести. С., Мед. и физк., 1992.

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 научнообосновано мнение по рецензиран материал, в обем до 2 машинописни страници, с фигури, таблици и кратка библиография (вкл.), което ще бъде публикувано в раздел “РЕДАКТОРСКИ КОМЕНТАРИ” на списанието. **Срокът за изготвяне на рецензията следва да не надхвърля 2 седмици.**

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ РЕКЛАМОДАТЕЛИТЕ

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

СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ISSN 1310 – 7488

Списанието се обработва във:

Excerpta Medica

БД Българска медицинска литература

Организационен секретар: Св. Цветанова, e-mail: svetlacim@abv.bg

Стилова редакция: Д. Танчева и Св. Цветанова

Корекция: Св. Цветанова

Редакция на англ. резюмета: В. Колев

Страниране: Д. Александрова

Дизайн на корица: Д. Николова

Печатни коли: 8,5

Печат: “Манта принт” ООД

Уважаеми читатели,

Измина още една успешна година за списание "Българска кардиология". През тази година списанието затвърди позицията си на основно издание, популяризиращо българската кардиологична наука. То предоставя поле за изява на българските кардиолози от всички възрасти и във всички области на кардиологията. Голяма част от публикациите в списанието са от основни научни разработки и докторати на изтъкнати български специалисти. Едновременно с това, на страниците му продължават да се публикуват обзори, касаещи базови теми в кардиологията, а редките и интересни клинични случаи, затвърждават практическата му ориентираност. На страниците му намира място важна информация за предстоящи събития на Дружеството на кардиолозите в България.

Списанието е достоен член на националните кардиологични списания към европейското кардиологично дружество (European Society of Cardiology – ESC).

Всичко това стана възможно благодарение на всеобщите ни усилия.

През изтеклата година въведохме нова рубрика „Редакционен коментар“, в която изтъкнати български специалисти правят сбит анализ на новите практически ръководства, издадени от Европейското кардиологично дружество.

През новата 2017 година по идея на Асоциацията на главните редактори на страните, членки на Европейското кардиологично дружество, и с решение на УС на ДКБ в два от броевете на сп. "Българска кардиология" ще поместим статии от инициативата „Кардиологична година“ (Year in Cardiology) на Европейското кардиологично дружество. Статиите са превод на публикации, излезли през 2016 г. в European Heart Journal, касаещи новостите в основни кардиологични направления.

И тази година, както и преди, списанието остава отворено за вашите идеи за нови рубрики и инициативи.

Нека благодарим на всички автори и на членовете на редакционния съвет и редакционната колегия за усилената им и високо експертна дейност.

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

06.03.2017 г.

гр. София



Cardiology alliance
**Сърдечно-съдови ефекти
в кардиоонкологията и диабетологията**

12 -14 май 2017 г.
Best Western Premier Hotel Sofia Airport



Уважаеми колеги,

От името на Организационния комитет бихме искали да Ви поканим да вземете участие в Научен симпозиум „Cardiology alliance - сърдечно-съдови ефекти в кардиоонкологията и диабетологията“, който ще се проведе в гр.София, в хотел **Best Western Premier Hotel Sofia Airport** в периода 12 -14 май 2017 г.

Медицинската практика следва и допълва научните постижения в различни клинични специалности. Дългосрочната цел е една и обща – адекватна превенция, благоприятно повлияване на естествената еволюция и прогнозата при налично заболяване, както и осигуряване на по-добро качество на живот на индивидуалния пациент. Реализирането на посочената цел е невъзможно без съвместните усилия на множество специалисти в отделни терапевтични области. Посоченото мотивира избора на тема на научния симпозиум на Дружеството на кардиолозите в България - сърдечно-съдови ефекти в кардиоонкологията и диабетологията. Присъствието на водещи специалисти от трите клинични специалности и научната програма с акцент върху практически аспекти, обсъждане на клинични случаи и дебат сесии са предпоставка за осмисляне и изграждане на съвместни стратегии на поведение.

По време на симпозиума ще бъде организирана съпътстваща изложба на водещи фармацевтични и инструментални фирми. Амбицията е по време на форума да бъде разпространено и преведеното на български език експертно становище на Европейското кардиологично дружество за поведение и проследяване на пациенти с онкологични заболявания от 2016 год. / ESC(Position Paper) for Cancer treatments & cardiovascular toxicity

Актуална информация за симпозиума, както и предварителна програма на събитието ще бъдат отразени в сайтовете на ДКБ (<http://www.cardiobg.com> www.dl.cardiobg.com) и в сайта Асоциацията на научноизследователските фармацевтични производители в България (<http://www.arpharm.org/>)

Искрено се надявам, че Вашето присъствие и активно участие ще допринесат за успешното протичане на форума.

С уважение,

Проф. Арман Постаджиян, дм
Председател на ДКБ

ВЛИЯНИЕ НА C > T ПОЛИМОРФИЗМА В ЧЕТВЪРТА ХРОМОЗОМА И НИВАТА НА С-РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН (CRP) ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Д. Якова¹, М. Христов¹, Н. Станчева¹, Т. Рашев² и С. Тишева¹

¹Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен

²Университетска лаборатория за научни изследвания, Медицински университет – Плевен

FREQUENCY OF C > T POLYMORPHISM IN FOURTH CHROMOSOME AND LEVELS OF CRP IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

D. Yakova¹, M. Hristov¹, N. Stancheva¹, T. Rashev² and S. Tisheva¹

¹First Clinic of Cardiology, UMHAT “Georgi Stranski” – Pleven

²University Scientific Research Laboratory, Molecular Biology, Medical University – Pleven

Резюме.

Предсърдното мъждене е нарушение на сърдечния ритъм, което се характеризира с бърза и некоординирана активация на предсърдието и е най-често срещаната аритмия в клиничната практика. Предсърдното мъждене се наблюдава при 1,5-2% от общата популация и честотата му нараства с възрастта. Традиционно се счита за негенетично заболяване. В 10-20% от случаите основната причина за възникването на предсърдното мъждене не е ясна и се нарича идиопатично. Генетичните фактори играят роля в патогенезата на предсърдното мъждене в голяма част от тези случаи. Идентифицирани са хромозомни локуси и гени, в които мутации и полиморфизми биха могли да предизвикат предсърдно мъждене. Такива са единичните нуклеотидни полиморфизми (SNPs), локализиращи в дългото рамо на 4-та хромозома. Възпалението участва в патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания. Налице са данни за връзката между оксидативния стрес и структурното ремоделиране при предсърдното мъждене. Целта на обзора е да се проучи връзката на C > T полиморфизма в хромозома 4q25 и да се оцени влиянието на CRP върху вероятността за възникване на предсърдно мъждене. SNPs биха могли да са полезен маркер в диагнозата и оценката на предразположението към предсърдно мъждене при пациенти без анамнеза за сърдечно заболяване или с анамнеза за артериална хипертония. Употребата на РААС инхибиторите, статините и глюкокортикоидите би могла да понижи нивата на CRP и да предотврати рецидивите на предсърдно мъждене.

Ключови думи:

предсърдно мъждене, C > T полиморфизъм, четвърта хромозома, CRP

Адрес

за кореспонденция: Д-р Дилиана Якова, Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, ул. Г. Кочев № 8а, 5800 Плевен

Abstract.

Atrial fibrillation (AF) is a heart rhythm disorder, characterized by rapid and uncoordinated atrial activation and is the most common arrhythmia in clinical practice. Atrial fibrillation is observed in 1.5-2% of the general population and its incidence increases with age. Atrial fibrillation is traditionally considered to be a non genetic disorder. In 10-20% of cases the cause of atrial fibrillation is not clear and it is diagnosed as idiopathic. Genetic factors play a role in a large number of these cases. Chromosome loci and genes have been identified, mutations and polymorphisms in which might cause AF. Such are Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), localized in the long arm of the 4-th chromosome. Inflammation takes part in the pathogenesis of the cardiovascular diseases. Data is present for the connection between the oxidative stress and the structural remodeling in AF. The aim of the study is to investigate the correlation between C > T polymorphism (rs2200733) in 4q25 chromosome and to assess the influence of C-reactive protein on the probability of its occurrence. SNPs could be a useful marker in the diagnosis and evaluation of the predisposition to AF in patients without history of cardiovascular diseases or with history of arterial hypertension. The usage of RAAS-inhibitors, statins and glucocorticoids could decrease the levels of CRP and thus prevent the recurrence of AF.

Key words:

Atrial fibrillation, C > T polymorphism, 4q25 chromosome, CRP

Address for

correspondence:

Dilyana Yakova, MD, First Clinic of Cardiology, UMHAT “Georgi Stranski”, 8a G. Kotchev St., Bg – 5800 Pleven

ВЪВЕДЕНИЕ

Предсърдното мъждене е нарушение на сърдечния ритъм, характеризиращо се с бърза и некоординирана активация на предсърдието. Описано е за първи път през 1906 г. и е най-често срещаната аритмия в клиничната практика [4]. Предсърдното мъждене се наблюдава при 1,5-2% от общата популация и честотата му нараства с възрастта и достига до над 8-15% при възраст над 80 години [4]. Честотата на предсърдното мъждене (ПМ) е нарастнала с 13% през последните 20 години и през следващите 50 години се очаква да се удвои. Свързано е със значителна заболяемост и смъртност. При предсърдното мъждене рискът от инсулт се увеличава 5 пъти, а от сърдечна недостатъчност 3 пъти. То е често усложнение на сърдечни заболявания като хипертония, исхемична болест на сърцето, клапни заболявания и кардиомиопатии [2]. Предсърдното мъждене традиционно се счита за негенетично заболяване. При 10-20% от случаите основната причина за възникването на предсърдното мъждене не е ясна и то се нарича идиопатично [5].

Левокамерната дисфункция, която се предизвиква от аритмична, висока камерна честота, води до загуба на предсърдния контрактилитет и до увеличаване на левокамерното теледиастолично налягане. Увреждането на миокарда се обяснява с исхемия и енергийно изчерпване на сърдечния мускул, ремоделиране, но точните механизми не са изяснени.

Настоящият обзор представя връзката на C > T полиморфизма в хромозома 4q25 и възникването на предсърдно мъждене и ролята на CRP като прогностичен маркер за появата му.

НАСЛЕДСТВЕНОСТ И ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Натрупани са доказателства, че генетичните фактори играят роля в патогенезата на предсърдното мъждене в голяма част от случаите. През 1997 г. Бругада и сътр. докладват първия хромозомен локус 10q22-q24 за фамилен ПМ. Молекулярните генетични изследвания са показали, че тази аритмия е генетично хетерогенно нарушение [3]. Идентифицирани са хромозомни локуси и гени, в които мутации и полиморфизми биха могли да предизвикат ПМ. Такива са единичните нуклеотидни полиморфизми (SNPs), локализиращи в дългото рамо на 4-та хромозома [6]. Те са най-често срещаният тип на генетична вариация, изразяваща се в промяна на една база в ДНК молекулата. Обикновено един SNP не е достатъчен, за да причини заболяване, но той може да влияе самостоятелно или в комбинация с други полиморфизми, за да увеличи предразположението към заболяването [3]. Устано-

вено е, че SNPs в гени, кодиращи йонни канали в сърцето, PAAC или конексин 40, могат да доведат до развитие на предсърдно мъждене. В хромозома 4q25 се съдържат 2 SNPs – rs2200733 и rs10033464, които предразполагат към ПМ [7]. Най-близкият ген, разположен до SNP – PITX2, е транскрипционен фактор от решаващо значение за определяне на ляво-дясната асиметрия и за диференциацията на лявото предсърдие [7]. PITX2 генът играе ключова роля в ембрионалното развитие на сърцето [8].

РОЛЯ НА CRP ПРИ ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Възпалението участва в патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания. Налице са данни за връзката между оксидативния стрес и структурното ремоделиране при ПМ. CRP е маркер на възпалението, корелира със сърдечно- и мозъчносъдови инциденти, които са усложнения на предсърдното мъждене [9]. Най-високите нива на CRP са открити при пациенти, които са с умерен до висок риск от инсулт [14]. Синтезира се в черния дроб в резултат на повишени нива на IL-1, IL-6 и туморнекротизиращия фактор. Налице са доказателства, че нивата на CRP са по-високи при пациенти с ПМ в сравнение с тези в синусов ритъм [19]. По-високите нива са свързани с по-висок риск за възникване на ПМ при здрави индивиди [18].

Фрустаци и сътр. са първите, описали появата на възпаление при ПМ [16]. Според Чунг и сътр. то е свързано с 2 пъти по-високи нива на CRP [11]. Те могат да се дължат на увреда на кардиомиоцитите, което от своя страна се дължи на повишено натрупване на калциеви йони. CRP предизвиква синтеза на проинфламаторни цитокини, които водят до клетъчна увреда и фиброза. Според някои изследователи възпалението води до предсърден миокардит с последващо ремоделиране на предсърдията, което предполага персистиране на ПМ [15]. Оксидативният стрес намалява миокардния контрактилитет, настъпва стаза на кръвта в предсърдието, което благоприятства тромбоембообразуването. От друга страна, нивата на CRP и IL-6 са повишени при пациенти с дилатирано ляво предсърдие [19]. Възпалението би могло да подпомогне образуването на спонтанен ехоконтраст, предизвиквайки увеличаване на тромбоцитната активация, ендотелната увреда и повишаване на взаимодействието между тромбоцити и неутрофили [20].

Асоциацията на маркерите на възпалението и предсърдното мъждене е описана за първи път от Vgüins и сътр. [1]. При персистиращото предсърдно мъждене нивата на CRP са по-високи от тези с пароксизмално и продължителността на ПМ корелира с количеството на CRP [7, 11].

ACE инхибиторите, ангиотензин рецепторните блокери, статините и глюкокортикоидите вземат участие в модулирането на процесите на възпаление и в инхибирането на сърдечното ремоделиране. По този начин те биха могли да протектират овлавяването на рецидивите на предсърдното мъждене [1, 21]. Понижаването на CRP е свързано с по-малка честота на пристъпите от предсърдно мъждене [8]. Според Дернелис и сътр. употребата на ниска доза глюкокортикоиди подобрява не само задържането на синусов ритъм след кардиоверзио, но и води до намаляване на CRP [10].

Статините притежават антифибротични, антиоксидантни и противовъзпалителни свойства, поради което са полезни за първична и вторична профилактика на предсърдното мъждене [12].

Глюкокортикоидите биха могли да предотвратят възникването на ПМ чрез потискане на възпалителния отговор [22]. Направено е проучване сред 104-ма пациенти с персистиращо ПМ, при които е сравнено лечението с ниски дози глюкокортикоиди срещу плацебо. В продължение на 4 седмици болните са приемали 16 mg метилпреднизолон до понижаване на дозата до 4 mg за 4 месеца. Нивата на CRP при пациентите с персистиращо ПМ са били завишени (1.14 mg/dl) в сравнение с пациенти с пароксизмално и/или асимптомно ПМ (0.80 mg/dl). Установено е, че метилпреднизолон е понижил риска от възникване на персистиращо предсърдно мъждене от 50% в плацебо-групата до 9,6% в групата, приемала ниски дози глюкокортикоид. При употребата му възможността за поява на перманентно ПМ е намаляла от 29% в плацебо-групата до 2% в групата, приемала метилпреднизолон. Точният механизъм за повишаване на концентрацията на CRP при ПМ не е ясен, но се предполага, че CRP участва в локалния имунен отговор в предсърдния миокард, поради активиране на класическия път на комплемента. От своя страна активирането на комплемента води до увеличаване на възпалението в предсърдната тъкан. В присъствието на Ca^{2+} йони CRP се свързва специфично с фосфатидилхолин. Дълговерижните ацилкарнитини и лизофосфатидилхолини се синтезират от фосфатидилхолин и може едновременно да спомогнат за мембраната дисфункция чрез инхибиране на обмена на натриеви и калциеви йони в сарколемата и по този начин да доведат до развитие на аритмия. Това може да обясни връзката между повишени нива на CRP и появата на ПМ. Глюкокортикоидите понижават концентрацията на CRP чрез противовъзпалителния си ефект, а от своя страна CRP е тясно свързан с възникването на ПМ. Колкото по-високи са нивата на CRP, толкова повече се

увеличава рискът от поява на перманентно ПМ. Според Дернелиус и сътр. имunosупресивната терапия, в допълнение към конвенционалната антиаритмична терапия, би могла да намали риска от поява на ПМ [10].

Все още не е изяснено дали ПМ е причина, или следствие на възпалението. Употребата на РААС инхибитори, статини и ниски дози глюкокортикоиди не се препоръчва с превантивна цел, поради липсата на големи проспективни проучвания в тази насока [1].

Изводи

– Наличието на SNPs в четвърта хромозома и по-високите нива на CRP корелират с изявата на предсърдно мъждене.

– SNPs би могъл да е полезен маркер в диагнозата и оценката на предразположението към предсърдно мъждене при пациенти без анамнеза за сърдечно заболяване или с анамнеза за артериална хипертония.

– При пациенти с ПМ, които са с повишени нива на CRP, употребата на блокери на РААС системата, статини и глюкокортикоиди би могла да редуцира честота на пристъпите от ПМ, но тази хипотеза е необходимо да бъде верифицирана с допълнителни проспективни клинични наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В етиопатогенезата на част от случаите на "идиопатично" предсърдно мъждене е доказана генетична компонента. Предсърдното мъждене е генетично заболяване. Открити са единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs), локализирани в дългото рамо на четвърта хромозома, които биха могли да индуцират възникването му. Идентифицирането на SNPs може да бъде полезен маркер в диагнозата на ПМ.

Възпалението участва в патогенезата на предсърдното мъждене. Нивата на CRP са по-високи при пациенти с персистиращо ПМ и продължителността му е тясно свързана с нивото на проинфламаторния протеин. Смята се, че потискането на възпалителния процес би довело до понижаване на честота на пристъпите при пациенти с "идиопатично" предсърдно мъждене. Авторите се обединяват около становището, че серумните нива на CRP са надежден ориентир за хода на възпалителните процеси.

Лечението на предсърдното мъждене остава терапевтично предизвикателство и превенцията е основна цел за предотвратяването на усложненията. Остава неизяснено защо при някои пациенти с артериална хипертония се проявява предсърдно

мъждене, а при други с дългогодишна артериална хипертония никога не се изявява тази аритмия. По-нататъшните генетични проучвания биха доизяснили проблемите, свързани с изявата на т.нар. „идиопатично предсърдно мъждене“, както и различния предсърден отговор на влиянието на артериалната хипертония.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Марков Д, Сомлева Д, Medinfo, Възпалението и ролята му при предсърдно мъждене, 2009, брой 9, 1-3.
2. Паникян М. Проблемът предсърдно мъждене, Наука Кардиология, 2011, брой 3, 128-130.
3. Fatkin D, Otway R, Vandenberg JI. Genes and atrial fibrillation: A new look at an old problem. *Circulation*, 2007,116:782-792.
4. Guidelines for the management of atrial fibrillation, *Eur Heart J*. 2010; 31: 2369-2429. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/31/19/2369.full.pdf>.
5. Husser, D, Adams V, Piorkowski Ch et al. Chromosome 4q25. Variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb 23;55(8):747-753
6. Judge DP. The Complex Genetics of Atrial Fibrillation. *JACC*, 2012, Sept. 25, 60 (13) :1182-1184.
7. Kääb S, Darbar D et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, Apr 2009, 30(7): 813-819.
8. Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW, et al. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ Res*. 2007 Oct 26;101(9):902-909.
9. Anderson JL, Allen Maycock CA, Lappé DL et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004 Nov 15, 94 (10): 1255-1259.
10. Dernelis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive-protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004 Jul, 25(13):1100-1107.
11. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Dec 11, 104(24): 2886-2891.
12. Hernández Madrid A.[C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for a new target]. [Article in Spanish]. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Feb;59(2):94-98.
13. Boss Chr, Lip G. The role of inflammation in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2005,59(8):870-872.
14. Galea R., Cardillo M. Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect. *Tex Heart Inst J*. 2014 Oct, 41(5): 461-468.
15. Aviles R, Martin D, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003, 108:3006-3010.
16. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO et al. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2004,94:805-7.
17. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997,96:1180-4
18. Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort. *Neth Heart J*. 2008 Mar, 16 (3): 73-78.
19. Psychari S, Apostolou T. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2005, 95:764-767.
20. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R et al. The 174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003, 108:195-199.
21. Antonio M. Atrial fibrillation and C-reactive protein. *JACC*, 2007,49(15):1649-1650.
22. Issac T, Dokainish H, Lakkis N. Role of Inflammation in Initiation and perpetuation of atrial fibrillation. *JACC*, 2007,50(21):2021-2028.

ХИМИОТЕРАПИЯ И СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Л. Демиревска и Д. Гочев

Клиника по кардиология, Военномедицинска академия – София

CHEMOTHERAPY AND HEART FAILURE

L. Demirevska and D. Gohev

Clinic of Cardiology, Military Medical Academy – Sofia

- Резюме.** Миокардната дисфункция и сърдечната недостатъчност (СН) при приложение на антиракови терапии, често описвани като кардиотоксичност, са най-сериозните сърдечно-съдови усложнения от приложението им и водят до повишаване на заболяемостта и смъртността. Някои антиракови терапии индуцират СН рано след приложението им, докато други причиняват сърдечно увреждане след години. Информираността на клиницистите за потенциалните странични ефекти върху сърдечната дейност от химиотерапията, особено при пациенти със съществуваща камерна дисфункция, може да допринесе за навременното диагностициране и превенция на индуцираната от химиотерапевтиците СН.
- Ключови думи:** химиотерапия, сърдечна недостатъчност, кардиотоксичност
- Адрес за кореспонденция:** д-р Лилия Демиревска, Клиника по кардиология, Военномедицинска академия, ул. "Св. Г. Софийски" № 3, 1601 София

- Summary.** Myocardial dysfunction and heart failure (HF), frequently described as cardiotoxicity, are the most concerning cardiovascular complications of cancer therapies and cause an increase in morbidity and mortality. Some cancer treatments induce HF early after exposure, while others generate cardiac injuries years later. The awareness of clinicians of potential adverse effects on cardiac performance by chemotherapy, particularly in patients with preexisting ventricular dysfunction, may contribute to timely diagnosis and prevention of chemotherapeutic agents-induced HF.
- Key words:** chemotherapy, heart failure, cardiotoxicity
- Address for correspondence:** Liliya Demirevska, MD, Clinic of Cardiology, Military Medical Academy, 3, Sv. G. Sofiiski St., Bg – 1606 Sofia

Увод

През последните няколко десетилетия преживаемостта от много видове злокачествени заболявания е повишена драматично. Това се дължи най-вече на подобрене на скрининговите методи и на откриването на нови противоракови терапии. Независимо от всичко, сърдечно-съдовата токсичност е често усложнение на редица от тези терапии. На практика всички антинеопластични медикаменти имат директни или индиректни кардиотоксични ефекти. Индиректното въздействие върху миокар-

да се изявява чрез негативен инотропен или хронотропен ефект или чрез влошаване на артериална хипертония (АХ), поява на ритъмни нарушения, нарушения в реполяризацията, провокиране на белодробна тромбоемболия и други. Въздействието върху антикоагулантната система може да причини исхемични инциденти, тромбози и съдова токсичност. Най-важно значение от тези ефекти е провокирането на сърдечна недостатъчност (СН). В началото кардиоонкологията е фокусирана върху кардиомиопатията и СН, асоциирани с антрациклините, клас химиотерапевтици, насочен към лечението

на много различни тумори, левкемии и лимфоми. По-късно е установена кардиотоксичност и на новите видове химиотерапия (ХТ), в това число и на таргентната и имунологичната терапия [3, 4].

ВИДОВЕ КАРДИТОКСИЧНОСТ И РИСКОВИ ФАКТОРИ

Към настоящия момент като „индуцирана от химиотерапия кардиотоксичност“ се определя наличието на понижение на левокамерната фракция на изтласкване (ФИ) < 10% от долната граница на нормата и може по-нататък да бъде определено като симптомно или асимптомно, обратимо или необратимо. Понижаването на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) > 15% също предполага изява на кардиотоксичност. Това би трябвало да се потвърди с повторно изследване 2 до 3 седмици след изходното, показващо понижаване на ФИ [44]. Обратимата кардиотоксичност се определя като възстановяване на ФИ в рамките на до 5% от изходното ниво, а частично обратима – при възстановяване с $\geq 10\%$, но > 5% от изходното ниво. Необратимата кардиотоксичност се характеризира с подобряване на ФИ < 10% от изходното ниво. В ранните фази на СН систолната функция е нормална, но се открива изявена диастолна дисфункция. По-нататък може да се изяви като дилатативна или рестриктивна кардиомиопатия. Кардиотоксичността може да бъде остра, ранна и късна. Ранната кардиотоксичност се проявява по време на или скоро след прекъсване на ХТ, обикновено до първата година (при около 20% от пациентите). Късната кардиотоксичност се проявява след една или повече години от лечението (при около 75% от пациентите) [3, 44].

Определят се два типа кардиотоксичност – тип I и тип II. Тип I е характерна за doxorubicin и зависи от кумулативната доза на медикамента, увреждането на миокарда е необратимо и провокираните от него промени се наблюдават в биопсичен материал. Тип II е наблюдавана при trastuzumab – не зависи от кумулативната доза и увреждането е обратимо (табл. 1) [32].

Като рискови фактори за изява на цитостатична кардиотоксичност се изтъкват високата кумулативна доза на цитостатика, продължителността на ХТ и честотата на дозите, съпътстващата лъчетерапия на медиастина, напредналата възраст, женския пол. Значение има още и наличието на предхождащи сърдечно-съдови заболявания като АХ, клапни сърдечни пороци или исхемична болест на сърцето (табл. 2) [29, 44].

АНТРАЦИКЛИНИ

Антрациклините са често използван клас цитотоксични агенти, които въздействат на пролифериралите клетки чрез различни механизми, като промяна в ДНК, производство на увреждащи реактивни кислородни радикали и потискане на активността на топоизомераза II. Те включват по-стари медикаменти като doxorubicin и daunorubicin и по-нови като epirubicin, idarubicin и mitoxantrone [27]. Миоцитите са особено податливи на антрациклин-индуцирано увреждане поради тяхната относителна липса на ензими, детоксикиращи свободните кислородни радикали. Наблюдава се и забавена кардиотоксична реакция, поради метаболитната трансформация на тези агенти във вторични алкохолни метаболити в миоцитите. Така се удължава клетъчната концен-

Таблица 1. Характеристики на тип I и II кардиотоксичност

	Тип I	Тип II
Медикамент	Doxorubicin	Trastuzumab
Клинично протичане и типичен отговор на антиремоделираща терапия (бета-блокери, АСЕ инхибитори)	Може да се стабилизира, но подлежащото увреждане е постоянно и необратимо; влошаването след месеци или години може е свързано с последващ сърдечен стрес	Висока вероятност за възстановяване (до или в близост до изходния сърдечен статус) в рамките на 2-4 месеца след прекъсването (обратима)
Ефекти на дозата	Кумулативен ефект, свързан с дозата	Дозонезависим ефект
Ефект от повторното включване на медикамента	Висока вероятност за рецидивираща дисфункция, която е прогресивна и може да доведе до неподатлива на лечение сърдечна недостатъчност или смърт	Повишаване на доказателствата за относителната безопасност при подновяване на лечението (необходими допълнителни данни)
Ултраструктура	Вакуоли; безпорядък на миофибриите и отпадане; некроза (промените отзвучават с времето)	Без видими структурни аномалии (макар и не напълно проучен)

Таблица 2. Основни рискови фактори за кардиотоксичност

Настояща миокардна болест	Демографски и други сърдечно-съдови рискови фактори
<ul style="list-style-type: none"> Сърдечна недостатъчност (със запазена или редуцирана ФИ) Асимптоматична ЛК дисфункция (ФИ < 50% или високи натриуретични пептиди) Доказана коронарна артериална болест (предишен миокарден инфаркт, ангина пекторис, PCI или АКБ, миокардна исхемия) Умерена или тежка клапна сърдечна болест с ЛК хипертрофия или ЛК увреждане Хипертензивна сърдечна болест с ЛК хипертрофия Хипертрофична кардиомиопатия Дилатативна кардиомиопатия Рестриктивна кардиомиопатия Сърдечна саркоидоза с миокардно засягане Сигнификантни сърдечни аритмии (предсърдно мъждене, камерна тахикардия) 	<ul style="list-style-type: none"> Възраст (педиатрична популация < 18 години; > 50 години за trastuzumab; > 65 години за антрациклини) Фамилна анамнеза за ранна сърдечно-съдова болест (< 50 години) Артериална хипертония Захарен диабет Хиперхолестеролемия
Предишно кардиотоксично лечение	Рискови фактори, свързани с начина на живот
<ul style="list-style-type: none"> Предишна употреба на антрациклини Предишна радиотерапия на гръдния кош и медиастинума 	<ul style="list-style-type: none"> Тютюнопушене Голяма употреба на алкохол Затлъстяване Заседнал начин на живот

PCI – перкутанна интервенция; АКБ – аортокоронарен байпас

трация и увреждането е продължително. Настъпва прогресивно миокардно ремоделиране и развитие на кардиомиопатия. Антрациклините са отговорни за т.нар. *кардиотоксичност по тип I* [5, 26].

Антрациклиновата кардиотоксичност може да бъде остра, ранна или късна. Острата кардиотоксичност се проявява в рамките на дни от приема им най-често под формата на ритъмни нарушения (надкамерна тахикардия), промени в ЕКГ, преходно нарушение в ЛК функция. Тя се среща при около 1% от пациентите незабавно след инфузията и обикновено е обратима. Въпреки това острата сърдечна дисфункция може да доведе до ранна или късна кардиотоксичност. Ранната (в рамките на първата година) и късната кардиотоксичност (след първата година) при лечението с тези цитостатици се изразяват в прогресивна и често необратима СН. Рискът от развитието на антрациклин-индуцирана СН (А-СН) се увеличава с нарастването на кумулативната доза и може да се открие дори след повече от 20 години от приключването на терапията [5]. Освен увеличаването на кумулативната доза, други рискови фактори за А-СН са женският пол, радиационното облъчване на медиастинума, напредналата възраст (> 65 години), бъбречната недостатъчност, съществуващите сърдечно-съдови заболявания, АХ, генетичните фактори и по-кратката продължителност на инфузията с цитостатика. Рискът за поява на А-СН се увеличава и при комбинирането на антрациклини с таксани, trastuzumab, cyclophosphamide и други потенциално кардиотоксични медикаменти. Педиатричната популация (под 18 години) е особено силно застрашена [27, 44].

Връзката между кумулативната доза doxorubicin и риска от развитие на СН е доказана отдавна. Doxorubicin е свързан с 5% честота на застойна СН при достигане на обща доза 400 mg/m². При кумулативна доза 700 mg/m² честотата нараства на 48% [27]. Ретроспективен анализ на 630 възрастни пациенти от 3 отделни клинични проучвания потвърждава дозозависимото покачване на риска от СН с кумулативен процент от пациенти с А-СН от 5% за 400 mg/m², 16% за 500 mg/m² и 26% за 550 mg/m² [37]. Нови данни подкрепят наличието на субклинични (липса на клинични симптоми при подлежаща измерима сърдечна дисфункция) диастолни и систолни нарушения в миокарда при повечето от пациентите (при над 60%), дори при ниски кумулативни дози (100 mg/m²) [18, 26].

В педиатричната популация е докладвана честота на А-СН между 0 и 16% [23]. Проучване оценява 830 оцелели от рак деца със средно време на проследяване от около 8.5 години и открива кумулативна честота на А-СН 2.5%. На тази база авторите заключават, че рискът от развитие на А-СН след първата доза е 2% (95% confidence interval – CI, 1-3) за 2 години, 2.4% (95% CI, 1,3-3,5) след 5 години, 2.6% (95% CI, 1,4-3,9) след 10 години, 3.7% (95% CI, 1,8-5,5) след 15 години и 5.5% (95%CI, 1,5-9,5) след 20 години. Освен зависимостта от времето от първата доза, като независим рисков фактор за развитие на А-СН в тази популация е определена и кумулативната доза > 300 mg/m². Тази доза увеличава риска от А-СН за 20 години от първата доза на 9.8% (95% CI, 2,2-17,4). Смята се, че педиатричната популация е податлива на кардиомиопа-

тия при по-ниски кумулативни дози, отколкото при възрастните [40]. Метаанализи на 30 проучвания на 12 507 педиатрични пациенти определят дози от $> 45 \text{ mg/m}^2$, приети в рамките на 1 седмица, като независими предиктори за развитие на А-СН чрез регресионен анализ. Въпреки тези данни границите за кумулативни дози при тези пациенти не са понижени, поради високата честота на излекуване в тази популация. В резултат на тези проучвания обаче се препоръчва сърдечното проследяване да се провежда цял живот [23].

Алкилиращи агенти

Cyclophosphamid е неспецифичен алкилиращ агент, който е гръбнакът на голяма част индукционни режими при костномозъчна трансплантация и се използва за лечение на множество солидни и хематологични злокачествени заболявания. Cyclophosphamide оказва антитуморен ефект чрез ДНК кръстосаното свързване и потискане синтеза на ДНК [30]. Смята се, че неговият кардиотоксичен ефект е свързан с повишено образуване на свободни радикали в миокарда [28]. Циклофосфомидната кардиотоксичност е относително рядка и се наблюдава при прием на високи дози ($> 140 \text{ mg/kg}$). СН обикновено се открива в рамките на дни от приема. Рискови фактори за появата на СН са напредналата възраст, общата болусна доза, съпътстваща терапия с други противотуморни медикаменти и радиационното облъчване на медиастинума [44]. При 17 до 28% от пациентите, получаващи cyclophosphamide за индукционна терапия (т.е. при най-високи дози, използвани в схеми за трансплантация), се установява остра СН с начало от 1 до 10 дни от началото на терапията. Острата СН преминава за 3 до 4 седмици. Докладвани са обаче и смъртни случаи от СН [7, 15].

Други алкилиращи агенти – като цисплатина и ifosfamide, подобно на cyclophosphamide, рядко причиняват СН, като в основата им се подозира провокирането на миокардна исхемия. Допълнително, провеждането на ХТ с цисплатина изисква висок венозен прием на течности за избягване на токсичност. Това обемно претоварване при наличие на предхождащо миокардно увреждане може да доведе до изява на СН, а не самият кардиотоксичен ефект [44].

Mitomycin C е антибиотик, изолиран от *Streptomyces caespitosus*, който упражнява противотуморния си ефект чрез алкилиране и въздействие върху ДНК. Смята се, че повишеният оксидативен стрес е механизъмът, по който той довежда до сърдечно увреждане при самостоятелното му приложение или при прибавянето му към антрациклини. СН

се открива основно след прилагането на средно 3 цикъла и в дози от $> 30 \text{ mg/m}^2$ mitomycin. По-голямата честота е установена при приложение след антрациклинова терапия (15.3%) [30].

АНТИМЕТАБОЛИТИ

Fluorouracil (5-FU) е антиметаболит, инхибиращ тимидилат синтазата и причиняващ клетъчна смърт. Capecitabine е орален fluoropyrimidine, който преминава хидролиза в черния дроб към активен 5-FU метаболит. Кардиотоксичните ефекти са по-чести при венозно приложение на 5-FU (над 18%) в сравнение с орален capecitabine (1,9%-3,7%). Основно се наблюдава коронарен спазъм, но също така и остро понижаване на ФИ [20, 22]. Докладвани са случаи на тако-цубо кардиомиопатия. След прекратяване на лечението пациентите възстановяват нормалната си сърдечна функция в рамките на седмици [6].

ТАРГЕНТНИ ТЕРАПИИ

Таргетната терапия е вид системна противотуморна терапия, при която се използват т.нар. *биологични вещества*, известни още като таргетни лекарства. Те са специални органични молекули, които могат избирателно да активират или потискат определени биологични процеси, жизненоважни за туморните клетки. Делят се предимно на две групи: моноклонални антитела и тирозин-киназни инхибитори. Моноклоналните антитела въздействат върху два вида рецептори по повърхността на клетките – рецептори за епидермален растежен фактор (HER2) и рецептори за ендотелносъдов растежен фактор (VEGF) (trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab). Тирозин-киназните инхибитори (още наречени малки молекули) са насочени към клетъчния ензим тирозин-киназа (lapatinib, sunitinib, sorafenib, imatinib, pazopanib). Таргетните терапии повлияват сигнални пътища, асоциирани с ангиогенезата и клетъчната пролиферация, и са потенциално кардиотоксични [11].

Trastuzumab (Herceptin) е отговорен за т.нар. *кардиотоксичност от тип II*. Смята се, че той предизвиква структурни и функционални промени в контрактилните протеини и митохондриите, но рядко води до клетъчна смърт [29]. Рандомизирани клинични проучвания демонстрират сигнификантен, но преобладаващо обратим кардиотоксичен ефект, който се изразява в асимптоматично понижаване на ФИ [11]. В тях е докладвана честота на тежка СН и смърт от 3 до 4%, на симптоматична СН от 2 до 5%, на асимптомно понижаване на ФИ от 8 до 14% [36, 38]. При комбинирането на trastuzumab с антраци-

клини, cyclophosphamide и paclitaxel кардиотоксичността и честотата на СН се повишават [38]. Дълготрайното проследяване на пациенти на лечение с Herceptin в проучването Herceptin Adjuvant (HERA) потвърждава, че повечето сърдечни усложнения се откриват през първите 12 месеца от терапията с trastuzumab, докато пациентите са на активно лечение. При повечето болни се наблюдава бързо възстановяване (при 80%) след средно 6,4 месеца (0-33,1 месеца). При приблизително 30% от пациентите с бързо възстановяване е установено поне едно последващо понижаване на ФИ < 50%. Прогресивно увреждане и неблагоприятен сърдечен изход са наблюдавани при 14 от 73-ма пациенти. Трябва да се отбележи, че пациентите със сигнификантна сърдечно-съдова на анамнеза са били изключени от тези проучвания, така че използването на тези агенти при установена СН все още не е оценено [33]. Рискови фактори за кардиотоксичност на този медикамент, освен предварителната експозиция на антрациклин, са напредналата възраст, изходната ФИ \leq 50%, увеличеният индекс на телесна маса и предшестващата АХ [11, 36, 44].

В проучване във фаза II при приложение на pertuzumab се наблюдава спадане на ФИ с \geq 10% до < 50% при 8 от 78 пациенти и 2 случая на симптомна СН. При повторната оценка на сърдечната функция след 3 седмици, е имало някаква степен на възстановяване на ФИ при всички участници [14]. Ретроспективен анализ на данните за сърдечна безопасност показва, че асимптомна сърдечна дисфункция се открива обикновено между цикл 1 и 7 при 3,4 до 6,5% от пациентите [24].

Bevacizumab е моноклонално анти тяло срещу рецептора за VEGF. Този тип рецептори са много важни за медирането на камерното ремоделиране в отговор на увеличеното следнатоварване [19]. В метаанализ с 3784 пациенти е установена СН от 1,7 до 4% в сравнение с плацебо [risk ratio (RR) – 4,74]. Влошаването на сърдечната функция при приложението му изглежда не зависи от дозата, не е ясно свързано с различни съпътстващи схеми на ХТ и е потенциално обратимо. Характерна за употребата му е високостепенната АХ, която потенциално може да повлияе сърдечната функция [8, 16].

Общата честота на СН при приложение на laratinib е ниска. Проследяване на 3689 пациенти на такова лечение в 44 проучвания показва честота 0,2% на симптомна СН и 1,4% на асимптомни сърдечни усложнения [31]. При предишна експозиция на trastuzumab и антрациклини честотата на сърдечните усложнения се повишава (2,2% и респ. 1,7%) [29].

Смята се, че sunitinib се конкурира с аденозин трифосфат за свързване с АМР киназата, като по

този начин се задълбочава изчерпването на енергия при състояния на повишен кардиомиоцитен стрес [9]. Метаанализ на клинични проучвания показва повишен риск за СН [34]. Мултицентрово проучване на 175 пациенти установява сърдечна дисфункция при 18,9% от изследваните, която се открива между 28 и 180 дни след започването на sunitinib и най-често след третия цикъл на лечение [12]. В друго изследване се установява честота 15% на СН през първите 3 месеца от началото на лечението. Инхибиторите на VEGF причиняват значителна АХ, която също се отразява на сърдечната функция [39]. Независими предиктори за СН са АХ и коронарната болест. Значение има и дозата [29].

Sorafenib е малка молекула множествен тирозин киназен инхибитор, инхибиращ VEGF рецептора, тромбоцитния растежен фактор- β и вътреклетъчни кинази, като BRAF и CRAF. СН е по-рядко срещана при sorafenib в сравнение с sunitinib. Sorafenib е използван при пациенти с индуцирана от sunitinib СН и възстановили се от нея [43].

Друг киназен инхибитор е imatinib, при който тежка СН се среща рядко и се открива при под 1% от пациенти, на които е приложен [29].

Прилагат се много тирозин-киназни инхибитори втора генерация, като pazopanib. Необходими са обаче допълнителни проучвания, за да се установи техният профил на сърдечна безопасност и употреба при СН [29].

Скорошен метаанализ оценява риска от застойна СН при приложението на различни инхибитори на VEGF рецептора и тирозин-киназни инхибитори (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib, cabozantinib, ponatinib, regorafenib) при общо 10 647 пациенти от 21 рандомизирани проучвания във фаза II и III. Установено е сигнификантно 2,69 пъти повишение на риска от всички степени на застойна СН. Рискът от тежка СН обаче не е сигнификантно повишен [13].

ПРОЕАЗОМНИ ИНХИБИТОРИ

Проеазомните инхибитори са относително нова линия за лечение на мултиплен миелом (bortezomib и carfilzomib). Протеазомите са протеинови комплекси, които са отговорни за деградирането на дисфункционални или ненужни протеини. Те имат важна функция за поддържането на функцията на кардиомиоцитите. Затова се очаква, че при потискането им може да се влоши и сърдечната функция. Честотата на СН при употребата на bortezomib е относително ниска (до 4%). Тя обаче може да се повиши при едновременната употреба със стероиди. Carfilzomib е по-мошен и необратим протеазомен инхибитор и предварителните данни предполагат значително по-висок риск от СН (до 25%) [29].

ТАКСАНИ

Таксаните (антимикротубулни агенти) paclitaxel и docetaxel действат, като се свързват и нарушават функцията на микротубулите, които са силно регулирани и неделими елементи на клетъчния цитоскелет. Най-честите сърдечни странични ефекти на тези агенти са аритмиите, въпреки че paclitaxel се свързва също и с повишена честота на СН, най-вече когато се прилага в комбинация с антрациклини [29]. В проучване, сравняващо docetaxel и trastuzumab при метастазирал рак на млечната жлеза, 8% от пациентите, лекувани с docetaxel самостоятелно, са имали понижаване на ФИ $\geq 15\%$. Повече от половината от тях преди това са били изложени на антрациклини [25].

ДРУГИ АНТИРАКОВИ МЕДИКАМЕНТИ

Thalidomide и lenalidomide са структурно подобни имуномодулаторни агенти, които се използват за лечение на множествен миелом. Thalidomide се свързва с оток, синусова брадикардия и венозен тромбоемболизъм. Смята се, че той няма директен кардиотоксичен ефект, а може да влоши подлежаща сърдечна дисфункция. Същевременно обаче той е изследван като потенциален терапевтичен агент за СН с благоприятен ефект върху ФИ и продукцията на матриксни металопроотеинази [35]. При приложението на lenalidomide са докладвани случаи на хиперсензитивен миокардит. Високите дози интерлевкин-2 могат да доведат до цитотоксично миокардно увреждане и фулминантен миокардит. Предполага се, че това е свързано със синдрома на капилярна пропускливост и цитотоксично увреждане от миграцията на лимфоцити и възпалителни клетки към интерстициума [41]. Интерферон- α има дозозависим отрицателен инотропен ефект. По време и веднага след инфузията с него може да се наблюдават аритмии, исхемия, миокарден инфаркт и кардиомиопатия. Кардиомиопатията и СН са редки – при $< 1\%$ от пациентите, и са обратими [17, 29].

СТРАТЕГИИ ЗА РЕДУКЦИЯ НА РИСКА ОТ ХТ

Многобройни стратегии са изследвани в опит да се намали риска от антрациклинова кардиотоксичност. Това може да стане чрез използването на химично модифицирани антрациклини (epirubicin, idarubicin и mitoxantrone) и на по-ниски кумулативни дози. Други възможности са свързани с начина на приложение, с използването на липозомни форми, с приложението на кардиопротектори като dexrazoxane. Много важно значение има стриктното мониториране, контролирането на АХ и промяната в начина на живот.

Химично модифицираните антрациклини показват по-малка честота на СН, но все още предполагат риск при по-висока кумулативна доза [27]. Анализът на 469 пациенти, лекувани с epirubicin за метастатичен рак на гърдата, показва кумулативен риск от А-СН от 7,2%, с очакван риск за СН от 1,9% при кумулативна доза от 800 mg/m² и до 15% за доза 1000 mg/m² [35].

Dexrazoxane се метаболизира до етилендиамин-тетраоцетна киселина, която прилича на съединение в кардиомиоцитите, свързващо желязото. Той намалява оксидативния стрес, индуциран от антрациклините, и има антитуморни ефекти чрез инхибиране на топоизомераза II. Но метаанализ на 8 проучвания показва незначителна тенденция за намаляване на честотата на А-СН при използването на dexrazoxane [41]. Сегашните препоръки на *Американското дружество по клинична онкология* възпират рутинната употреба на този медикамент и го препоръчват предимно при възрастни с метастатичен рак на гърдата след надвишаване на кумулативната доза антрациклини от 300 mg/m² [17]. Европейските препоръки са за използването му само при възрастни с авансирал или метастатичен рак на гърдата, които са приели кумулативна доза от над 300 mg/m² doxorubicin или над 540 mg/m² epirubicin и биха имали ползи при продължаването на терапията с антрациклини [44].

Чрез липозомалните формули се постига висока пикова концентрация, по-дълго време за циркулиране и намалено освобождаване на свободен антрациклин в кръвта. Големият им размер понижава способността за проникване в нормалните съдове на сърцето, но позволява проникването в по-порестия туморен ендотел [26]. Въпреки че метаанализи на 2 рандомизирани, контролирани проучвания (n = 520) потвърждават редуциране на клиничната СН с използването на липозомален doxorubicin (RR, 0.20; 95% CI, 0.05-0.75), неговата клинична употреба често се счита за икономически неизгодна [42].

Голяма част от пациентите на анти-HER2 терапия преди това са лекувани с антрациклини, което повишава честотата на СН. В тези случаи кардиотоксичността може да бъде понижена с осигуряването на свободен от медикамент интервал между двата агента. Установено е и намаление на честотата на СН при провеждането на лечение с ACE инхибитори и бета-блокери [44].

За да се понижи рискът от ХТ, е необходимо да се идентифицират предварително пациентите с повишен риск. Сегашният стандарт за сърдечно мониториране при ХТ включва оценка на ФИ с ехокардиография (ЕхоКГ). Въпреки че е полезна обаче, тя се променя след вече настъпило миокардно увреждане. Изследването на глобалния

лонгитудинален стрейн (GLS) може да даде представа за субклинично миокардно увреждане, но все още няма ясни критерии за това [18]. Като предиктори на кардиотоксичност може да се използват и регистрирането на промени в тъканните скорости на митралния анулус и Tei-индекса на лявата и дясната камера [1].

При откриване на систолна дисфункция или сигнификантна клапна болест е необходимо обсъждане на възможностите за провеждане на ХТ без използване на антрациклини и започването на кардиопротективна терапия. След това всички пациенти на кардиотоксична ХТ се проследяват и по време на лечението и след края му с ЕКГ и ЕхоКГ. За нискорисковите пациенти (нормална ЕхоКГ, без клинични рискови фактори) се прави оценка на всеки 4 цикъла терапия с анти-HER2 или след 200 mg/m² doxorubicin (или еквивалент) при лечение с антрациклини. По-често проследяване се обсъжда при пациентите с абнормна изходна ЕхоКГ (напр. понижена или ниска нормална ФИ, структурна сърдечна болест) и при тези с висок изходен клиничен риск (като предишно лечение с антраци-

клини, предишен миокарден инфаркт, лекувана СН). Лицата, получили висока доза антрациклин-съдържаща терапия ($\geq 300 \text{ mg/m}^2$ doxorubicin или еквивалент) или развили кардиотоксичност (ЛК увреждане), което е изисквало лечение по време на ХТ, се проследяват на 1 и 5 години след завършване на ХТ [44].

Новите подходи за идентифицирането на пациентите с антрациклин-индуцирана кардиотоксичност включват използването на биомаркери като тропонин, натриуретични пептиди (BNP и NT-proBNP), антимиелопероксидаза. Те могат да се използват за потенциално предсказване на ранна сърдечна дисфункция, но все още няма стандартизация за рутинната им употреба [2, 44]. Може да се използват и ядрено-магнитен резонанс и други образни методики [44].

Ако се отчете влошаване на систолната функция, се препоръчва по-стриктно мониториране и включване на ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (АРБ) заедно с β -блокери за профилактика на понататъшното развитие на ЛК дисфункция и на симптоматична СН. Такава терапия е показана и при всички пациенти с повишен риск за развитие на СН при липса на противопоказания [44].

Таблица 3. Диагностични методи за установяване на кардиотоксичност

Техника	Диагностични критерии	Предимства	Ограничения
ЕхоКГ: – 3D базирана ФИ – 2D ФИ по Simpson – GLS	<ul style="list-style-type: none"> • ФИ: > 10% понижение под долната граница на нормата показва кардиотоксичност • GLS: > 15% понижение под изходния може да показва риск от кардиотоксичност 	<ul style="list-style-type: none"> • Лесна достъпност • Липса на радиация • Оценка на хемодинамиката и други сърдечни структури 	<ul style="list-style-type: none"> • Вариабилност между отделните изследвания • Качество на изображението • GLS: вариабилност между отделните апарати и технически изисквания
	<ul style="list-style-type: none"> • > 10% понижение на ФИ при стойност < 50% идентифицира пациенти с кардиотоксичност 	<ul style="list-style-type: none"> • Възпроизводимост 	<ul style="list-style-type: none"> • Кумулативно радиационно облъчване • Ограничена структурна и функционална информация за други сърдечни структури
Ядрено магнитен резонанс	<ul style="list-style-type: none"> • Обикновено се използва, когато другите техники са недиагностични или да потвърди наличие на левокамерна дисфункция при гранична ФИ 	<ul style="list-style-type: none"> • Точност, възпроизводимост • Откриване на дифузна миокардно фиброза 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничена достъпност • Адаптация на пациента (клаустрофобия, задържане на дъха, продължително време за извършване)
Сърдечни биомаркери: – Тропонин I – Високо чувствителен тропонин I – BNP – NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> • Повишаването открива пациентите, приемащи антрациклини, които могат да имат ползи от ACE инхибитори • Рутинната роля на BNP и NT-proBNP за преживяемостта на пациентите с висок риск изисква повече изследвания 	<ul style="list-style-type: none"> • Точност, възпроизводимост • Лесна достъпност • Висока чувствителност 	<ul style="list-style-type: none"> • Достатъчно доказателства, за да се установи значимост на фините повишения • Варианти с различни анализи • Неясно установена роля за рутинно наблюдение

ЛЕЧЕНИЕ НА СН, ПРОВОКИРАНА ОТ ХТ

Пациентите, които развиват асимптомна левокамерна дисфункция или СН по време на ХТ, биха могли да имат ползи от лечението с ACE инхибитори или АРБ и β -блокери, както при общата популация със СН. По-специално пациентите с А-СН са с

по-добър изход при лечението с тях след ранното откриване на сърдечната дисфункция, особено в комбинация. В становище на *Европейското кардиологично дружество* се препоръчва използването на стандартната терапия за лечение на СН при пациентите, развиващи индуцирана от химиотерапията СН [44].

Таблица 4. Стратегии за редукция на риска за индуцирана от ХТ СН

Химиотерапевтик	Потенциални кардиопротективни мерки
Всички химиотерапевтици	Идентифициране и третиране на сърдечно-съдовите рискови фактори Лечение на съпътстващите заболявания (коронарна болест, СН, периферна артериална болест, АХ) Удължаване на QTc и torsade de pointes: – Избягване на медикаменти, удължаващи QT – Лечение на електролитните нарушения Минимизиране на сърдечното облъчване
Антрациклини и аналози	Ограничаване на кумулативната доза (mg/m ²): – Daunorubicin < 800 – Doxorubicin < 360 – Epirubicin < 720 – Mitoxantrone < 160 – Idarubicin < 150 Модифицирани или продължителни системи за доставка (липозомален doxorubicin) Дехгзаохане като алтернатива АСЕ инхибитори или АРБ β-блокери Статини Аеробни упражнения
Trastuzumab	АСЕ инхибитори β-блокери

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С увеличаването на преживяемостта след лечение на злокачествени заболявания на преден план излиза борбата с усложненията, свързани с кардиотоксичния ефект на част от химиотерапевтиците. Пациентите с рак, които са лекувани с потенциално кардиотоксични медикаменти, са с висок риск за развитие на СН. Затова важно значение има съвместната работа на онколога и кардиолога и създаването на кардиоонкологичен тим, който да ръководи, проследява и лекува както онкологичното заболяване, така и да профилактира и лекува сърдечното увреждане. Това включва внимателната предварителна оценка преди започването на химиотерапията и оптимален контрол на рисковите фактори, последвани от продължително проследяване за ранни белези на токсичност и навременно прилагане на профилактични и лечебни мерки.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Кръстев Б, Е. Кинова, Н. Златарева и А. Гудев. Ехокардиографски Doppler-предиктори на кардиотоксичност при онкологично болни на химиотерапевтично лечение. *Българска кардиология*, 2010, 16(1):35-41.
2. Кръстев, Б., Е. Кинова, Б. Пенчева, Р. Михайлов, С. Кюрчиев, И. Кехайов, Е. Иванова, Н. Златарева, А. Гудев. Биомаркери за ранна диагноза на кардиотоксичност при химиотерапия. *Сърдечно-съдови заболявания*. 2010, 41: 3-8.

3. Христова, К. Кардиотоксичност и химиотерапия. Списание на Българското онкологично дружество, 2014, 3:4-10.
4. Albin, A. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010, 102:14-25.
5. Barry, E. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother.*, 2007, 8:1039-1058.
6. Basselin, C. et al. 5-Fluorouracil-induced Tako-Tsubo-like syndrome. *Pharmacotherapy.*, 2011, 31:226.
7. Braverman, AC et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol.*, 1991, 9:1215-1223.
8. Choueiri, T.K., et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol.*, 2011, 29:632-638.
9. Chu, TF et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 2007, 370:2011-2019.
10. Colombo, A. et al. Cardiac complications of chemotherapy: role of biomarkers. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.*, 2014:16, 313.
11. de Azambuja, E. et al. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol.*, 2009, 4:77-88.
12. Di Lorenzo, G. et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol.*, 2009, 20:1535-1542.
13. Ghatalia, P. et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 2015, 94:228-237.
14. Gianni, L. et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.*, 2010, 28:1131-1137.
15. Goldberg, MA et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood*, 1986, 68:1114-1118.
16. Hawkes, EA et al. Cardiotoxicity in patients treated with bevacizumab is potentially reversible. *J Clin Oncol.*, 2011, 29:e560-e562.

17. Hensley, ML et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.*, 2009, 27:127-145.
18. Ho, E. et al. Subclinical anthracycline – and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*, 2010, 96:701-707.
19. Izumiya, Y. et al. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension*, 2006, 47:887-893.
20. Jensen, SA et JB Sørensen. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2006, 58:487-493.
21. Kerkelä, R. et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med.*, 2006, 12:908-916.
22. Kosmas, C. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2008, 134:75-82.
23. Kremer, LC et al. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol.*, 2002, 13:503-512.
24. Lenihan, D. et al. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol.*, 2012, 23:791-800.
25. Marty, M. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. *J Clin Oncol.*, 2005, 23:4265-4274.
26. Menna, P. et al. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.*, 11 (suppl1), 2012, S21-S36.
27. Minotti, G. et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.*, 2004, 56:185-229.
28. Mythili, Y. et al. Protective effect of DL-alpha-lipoic acid on cyclophosphamide induced oxidative cardiac injury. *Chem Biol Interact*, 2004, 151:13-19.
29. Page, RL et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2016, 134;e32-e69.
30. Pai. VB et MC Nahata. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.*, 2000, 22:263-302.
31. Perez, EA et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc.*, 2008, 83:679-686.
32. Plana, JC et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15:(10), 1063-1093.
33. Procter, M et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol.*, 2010, 28:3422-3428.
34. Richards, CJ et. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol.*, 29:2011, 3450-3456.
35. Ryberg, M et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.*, 1998, 16:3502-3508.
36. Suter, TM et al. Trastuzumab associated cardiac adverse effects in the Herceptin Adjuvant Trial. *J Clin Oncol.*, 2007, 25:3859-3865.
37. Swain, SM, FS Whaley et MS Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003, 97:2869-2879.
38. Telli, ML et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.*, 2007, 25:3525-3533.
39. Telli, ML et al. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol.*, 2008, 19:1613-1618.
40. van Dalen, EC et al. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer*, 2006, 42:3191-3198.
41. van Dalen, EC et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD003917.
42. van Dalen, EC et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD005006.
43. Wong, MK et A Jarkowski. Response to sorafenib after sunitinib-induced acute heart failure in a patient with metastatic renal cell carcinoma: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2009, 29: 473-478.
44. Zamorano, JL et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*, 2016, 37:2768-2801.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА КОНТРАСТНАТА ЕХОКАРДИОГРАФИЯ

Р. Илиева, Е. Кинова, Н. Спасова и А. Гудев

УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, Медицински университет – София

CLINICAL APPLICATIONS OF CONTRAST ECHOCARDIOGRAPHY

R. Ilieva, E. Kinova, N. Spasova and A. Goudev

UMHAT „Tsaritsa Yoanna – ISUL”, Medical University – Sofia

- Резюме.** Контрастната ехокардиография има своята утвърдена роля сред образните методи в кардиологията. През последните години с напредъка на технологиите и въвеждането на втората генерация контрастни вещества се разшириха индикациите за нейното приложение. Тя се използва за по-добра визуализация на ендокарда, както и на пространствозаемащи структури в левите и десните кухини, за усилване на доплеровия сигнал, за демонстриране на шънтове и миокардна перфузия. Инжектирането на контраст по време на стрес-ехокардиография подобрява ендокардната резолюция и повишава чувствителността и точността на метода за детекция на сегментни нарушения. Високата цена на контрастните вещества на този етап възпрепятства по-широкото им приложение в ежедневната практика.
- Ключови думи:** контрастна ехокардиография, визуализация на ендокарда, детекция на шънтове, миокардна перфузия
- Адрес за кореспонденция:** Д-р Радостина Илиева-Славчева, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, ул. „Бяло море” № 8, 1527 София, тел. +35929432297, e-mail: radostilieva@yahoo.com

- Abstract.** Contrast echocardiography has its established role among the imaging modalities in cardiology. In recent years the advance in technology and introduction of the second generation contrast agents expanded its indications. Contrast echocardiography is used for better visualization of the endocardial border as well as structures in the left and right cavities, for increasing Doppler signals, for demonstration of shunts and myocardial perfusion. Injection of contrast during stress echocardiography improves the endocardial resolution and increases the sensitivity and specificity of the method for detection of wall motion abnormalities. The relatively high price of the contrast agents impedes their wider use in routine echocardiography.
- Key words:** contrast echocardiography, endocardial visualization, detection of shunts, myocardial perfusion
- Address for correspondence:** Radostina Ilieva-Slavcheva, MD, Cardiology Clinic, UMHAT “Tsaritsa Yoanna – ISUL”, 8 Byalo more St., Bg –1527 Sofia, tel.: +35929432297, e-mail: radostilieva@yahoo.com

Значителният напредък на технологиите и създаването на съвременните контрастни вещества позволяват надеждна и възпроизводима визуализация на лявата камера. Контрастната ехокардиография (КЕ) е клинично ефективен метод за намаляване на разходите на лечение, както и за предотвратяване на по-нататъшни потенциално рискови за пациента изследвания. Въпреки доказателствата и напредъка съществува значителна резистентност относно приложението на контрастни вещества в

рутинната ехокардиография [1]. Причината за това е относително високата им цена.

Използването на контрастни вещества в ехокардиографията започва от средата на 70-те години на миналия век. Първите контрастни агенти са били ажитиран физиологичен серум или ажитиран серум, стабилизирани с индоцианин зелено. Те са се инжектирали венозно или по време на сърдечна катетеризация и са се използвали за по-добра визуализация на границите на сърдечните кухини или

за откриване на шънтове. След интравенозното им приложение, тези вещества са оставали в десните сърдечни кухини, тъй като не са могли да преминават през малките белодробни капиляри, и появата им в левите кухини е предполагала наличието на дясно-ляв шънт [2].

В началото на 80-те години на XX век започват да се правят опити да се намали размерът на частиците на контрастните вещества, така че да могат да преминават през пулмоналните капиляри и да способстват за изобразяването на левите кухини и миокарда. Чрез намаляване размера на частиците се повишава налягането, което увеличава дифузионните способности на съдържащия се в мехурчето газ. Така постепенно се създават днес наличните контрастни вещества, които представляват мехурчета с размери от 1 до 10 μm и се състоят от външна обвивка от албумин или фосфолипид, която осигурява йонен заряд и стабилност, и сърцевина, която съдържа газ (най-често перфлуорокарбон), който се разтваря и придвижва с кръвотока.

Мехурчетата започват да осцилират под въздействието на ултразвуковите вълни. Нелинейните осцилации произвеждат хармонични сигнали с множество честоти над основната честота на сигнала и по този начин значително подобряват качеството на образа. В зависимост от силата на ултразвуковите вълни се получават 3 вида контраст-ултразвукови интеракции. При малка акустична сила (механичен индекс – MI, < 0.1) има линейни осцилации и компресия на мехурчетата, което не води до усилване на ултразвуковия сигнал. При умерена акустична сила (MI 0.1-0.5) се получават нелинейни осцилации и се създават ултразвукови вълни с хармонична честота, различна от основната. При висока акустична сила (MI > 0.5) настъпва деструкция на мехурчетата, като това намира приложение само за оценка на миокардната перфузия [3, 4, 5].

Поради относителната стабилност на микрочастиците в ултразвуково поле с нисък интензитет (нисък механичен индекс) еднократното инжектиране на контраст осигурява ефект за 3-10 min. Ултразвуковото поле с висок интензитет разрушава мехурчетата и затова модерните ехокардиографски апарати имат контраст-специфични настройки (preset) с нисък механичен индекс (0.1- 0.5) [3].

Като цяло съвременните перфлуорокарбон-съдържащи контрастни вещества са безопасни за употреба. В световната практика има описани единични случаи на алергични реакции, аритмии и влошаване на хемодинамиката при пациенти с тежка пулмонална хипертония, сърдечна недостатъчност и остър коронарен синдром [6]. Като противопоказания за приложението на контрастни вещества се считат известна алергия към тези агенти, както и

тежка пулмонална хипертония. Най-честите странични реакции, които са описани при използването им, са главоболие, гадене, чувство за затопляне на инжекционното място, зачервяване и замаяване [7].

Съществуват няколко разрешени за употреба в Европа контрастни вещества (SonoVue, Optison и Definity), известни като втора генерация контрастни вещества. Основното ограничение за по-масовото им приложение е високата им цена. Те се прилагат като интравенозен болус с последваща промивка от физиологичен серум или в идеалния случай като краткотрайна инфузия.

Индикациите за приложението на контрастни вещества, съобразно препоръките на Европейската асоциация по образни изследвания в кардиологията (EACVI) [8] и Американската асоциация по ехокардиография (ASE) [9, 10], са:

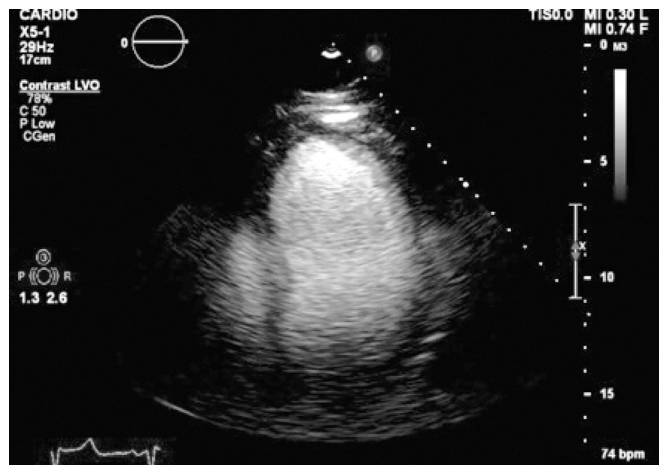
1. При пациенти със субоптимален образ в покой, когато не могат да се изобразят ясно 2 или повече сегменти на лявата камера (ЛК).
2. За подобряване на ендокардната визуализация по време на стрес-ехокардиография.
3. За по-добро изобразяване на ендокарда на ЛК за отграничаване на апикален тромб, компактна кардиомиопатия, апикална хипертрофия, детекция на усложнения след миокарден инфаркт – аневризма, псевдоаневризма, руптура, както и за по-добра визуализация на маси, тумори и тромби в сърдечните кухини.
4. За демонстриране на шънт между сърдечните кухини.
5. За подобряване на доплеровия сигнал, когато спектралният профил на дадена клапна лезия е неясен.
6. За миокардна перфузия.

Успешното приложение на контрастни вещества изисква познаване на техническите детайли на ехокардиографския апарат и алгоритмите за изобразяване, които са различни от тези при рутинната ехокардиография. При използването на контраст са възможни две групи артефакти: такива, които се дължат на интеракцията между контрастния агент и ултразвука (отслабване, засенчване и апикална деструкция), и физиологични артефакти (паралелен кръвоток, маргиниран кръвоток) [2]. Тъй като контрастните вещества са много силни рефлектори на ултразвука, наличието им в много високи концентрации води до почти пълно отслабване на пенетрацията на ултразвука. Затова при инжектирането на болус контрастно вещество във висока концентрация се изобразяват много добре структурите в близкото поле, и тъй като пенетрацията в далечното поле не е добра, там се получава отслабване (attenuation) и засенчване. Най-често това се наблюдава при ви-

зуализирането на базалната латерална стена от апикален четирикухинен срез и може да се избегне чрез приложението на малки болуси контраст в ниска концентрация или да се изчака известно време след инжектирането му. Артефакти се получават и при засенчване от калцификати или плътна фиброза, както и от папиларните мускули. Възможно е да се получи непълно или нехомогенно изпълване с контраст на ЛК връх в резултат на завихряне на кръвта, особено при наличие на апикална хипокинезия или деструкция в близкото поле. Тези особености могат да намалят специфичността на КЕ за детекция на маса в областта на сърдечния връх. Физиологичните артефакти са в резултат на паралелния кръвоток от друг кръвоносен съд, който може да даде погрешна представа за негативен контрастен ефект. Това се получава например в дясното предсърдие при смесването на контраст, инжектиран през вена на ръката, с неконтрастирания кръвоток от долната куха вена, особено при наличието на добре изразена Евстахиева клапа.



Фиг. 1. ЛК – четирикухинен апикален образ



Фиг. 2. ЛК – четирикухинен образ с контраст

КОНТРАСТ ПО ВРЕМЕ НА СТРЕС-ЕХОКАРДИОГРАФИЯ

Конвенционалната стрес-ехокардиография е доказан метод с висока сензитивност и специфичност за диагностика на коронарна болест. Въпреки това, визуализацията на ендокарда може да бъде компрометирана поради движенията на гръдната стена по време на натоварването (поради хипервентилация) и транслацията на сърцето в резултат на тахикардията. Инжектирането на контраст по време на стрес-ехокардиография подобрява ендокардната резолюция и повишава чувствителността и точността на метода за детекция на сегментни нарушения [1, 13].

ПОДОБРЯВАНЕ ВИЗУАЛИЗАЦИЯТА НА ЕНДОКАРДА

Една от основните индикации за използването на контраст в съвременната ехокардиография е подобряване визуализацията на ендокарда, позволяващ прецизен анализ на сегментните нарушения на ЛК [11]. Сравнена със стандарт като ядрено-магнитния резонанс, за КЕ е доказано, че подобрява точността и възпроизводимостта при определяне на обемите, фракцията на изтласкване и анализа на сегментните нарушения [12].

На фиг. 1 е представен 4-кухинен апикален образ на ЛК на 46-годишен пациент с артериална хипертония и диабет, презентриращ се в клиниката със задух и гръдна болка от 1 седмица. Поради значителния обезитет на болния качеството на ехокардиографските образи е субоптимално и не позволява добра визуализация на сегментите на ЛК. След приложението на контраст (фиг. 2) става видима хипокинезията на среден и дистален септум, на върха, както и на дисталната антеролатерална стена. Последващата коронарография демонстрира 90% стеноза в среден сегмент на LAD.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ИНТРАКАВИТАРЕН ТРОМБ, НЕКОМПАКТНА ИЛИ АПИКАЛНА ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ

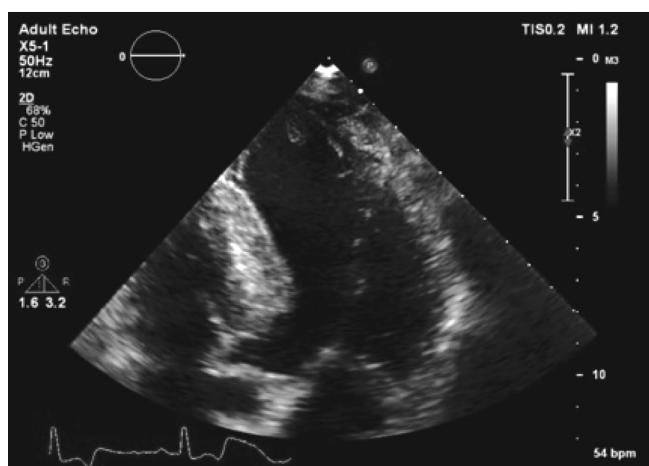
Друго приложение на КЕ е за демонстриране или изключване на интракавитарен тромб, идентификация на некомпактна ЛК, диагноза на атипични форми на хипертрофична кардиомиопатия, и по-специално апикален вариант [14]. На фиг. 3 се визуализира маса във върха на ЛК, много суспектна за апикален тромб при 72-годишен пациент с редуцирана ЛК систолна функция 3 години след аортокоронарен байпас. Приложението на контрастно

вещество доказва, че наличната маса е трабекулация, а не тромб (фиг. 4).

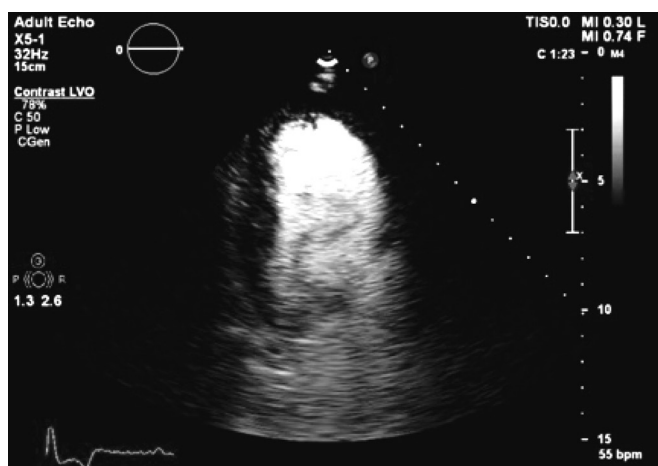
Приложена при 57-годишен мъж с неischemична дилатативна кардиомиопатия с лош ехокардиографски образ и суспектна структура в областта на ЛК връх (фиг. 5), КЕ помага да се определят точните обеми на дилатираната ЛК, фракцията на изтласкване, както и да се изобразят добре трабекулациите на сърдечния връх (фиг. 6). През последните години с навлизането на скенерите с висока резолюция, както и на левокамерния контраст, става ясно, че нормално ЛК връх може да има няколко трабекулации.

КЕ спомага за диагностицирането на редки форми на кардиомиопатия като некомпактна или апикален вариант на хипертрофична кардиомиопатия [15]. Некомпактната кардиомиопатия е

вродено заболяване, при което ембрионалният миокард, нормално изпълнен със синусоиди, не се трансформира в нормален. В резултат на това се получава мрежа от синусоиди сред ЛК миокард, което води до развитието на дилатативна кардиомиопатия. 59-годишен мъж постъпва в клиниката със симптоми на сърдечна недостатъчност. Трансторакалната му ехокардиография демонстрира дилатирана и хипертрофична лява камера с редуцирана систолна функция и множество трабекулации на върха и по латералната стена (фиг. 7). След приложението на контраст се визуализира некомпактната ЛК с множеството синусоидни кухини, които придават гъбест вид на миокарда (фиг. 9 и 10). Находката се потвърждава и на ядрено-магнитен резонанс.



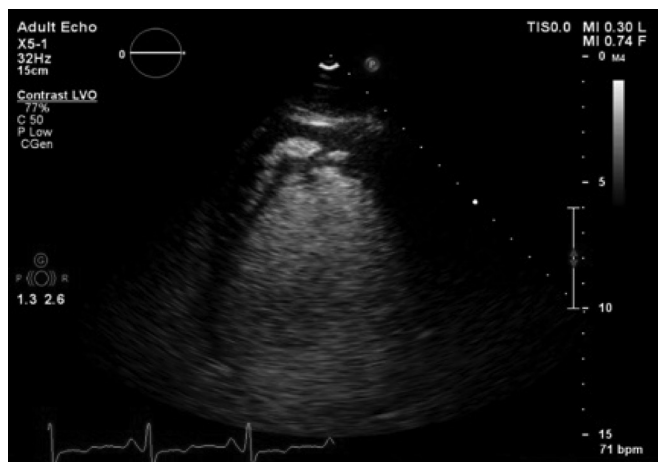
Фиг. 3. Маса на ЛК връх, суспектна за тромб



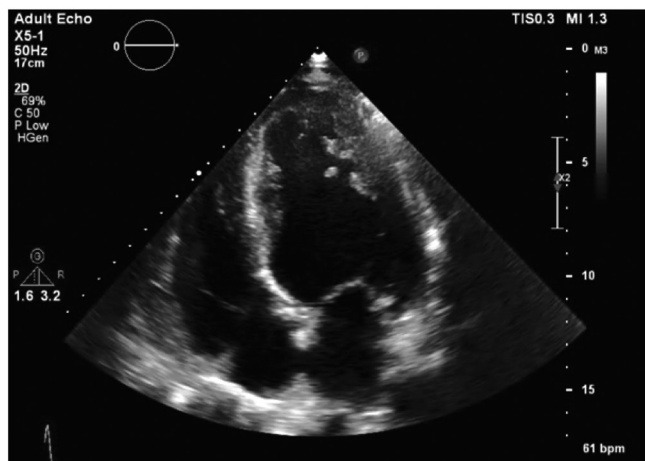
Фиг. 4. След приложение на контраст се отхвърля ЛК апикален тромб



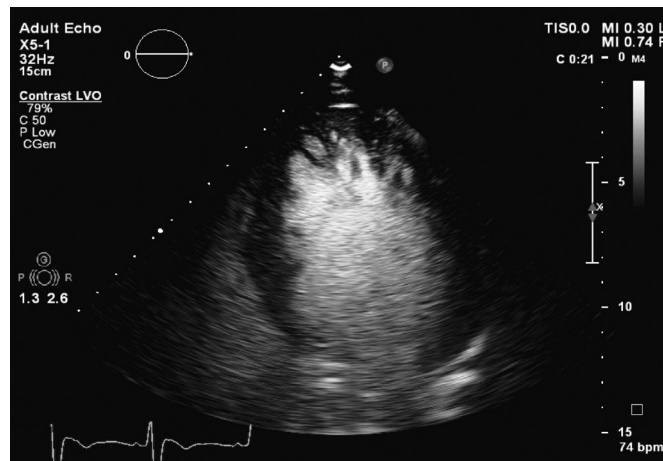
Фиг. 5. Субоптимален 4-кухинен образ с неясна структура на ЛК връх



Фиг. 6. 4-кухинен апикален образ с контраст, демонстриращ силно дилатираната ЛК с множество трабекулации на върха



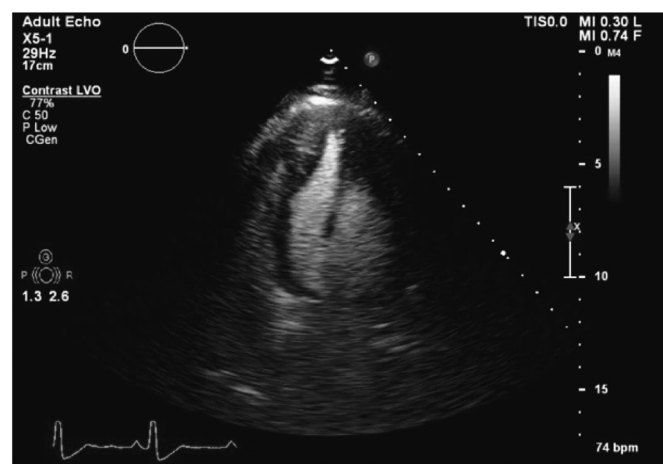
Фиг. 7. 4-кухилен образ при пациент със suspectна некомпактна КМП



Фиг. 8. 4-кухилен образ с контраст на пациент с некомпактна кардиомиопатия



Фиг. 9. 3-кухилен апикален образ на пациентка със suspectна апикална хипертрофична кардиомиопатия



Фиг. 10. KE на апикална хипертрофична кардиомиопатия

Апикалният вариант на хипертрофична кардиомиопатия често се пропуска на рутинната двуразмерна ехокардиография. Тъй като хипертрофираният миокард е с относително ниска плътност и попада в близкото поле при изобразяване от апикална позиция, реалната дебелина на апекса трудно може да се оцени. Опацификацията на ЛК с контраст е много ефективен метод за идентифициране на истинската граница на ендокарда и позволява точно диагностициране при неясни случаи. 67-годишна жена постъпва в клиниката с пореден пристъп на предсърдно мъждене и електрокардиографски данни за ЛК хипертрофия с гигантски отрицателни Т-вълни в латералните и долните отвеждания. Движението на ЛК връх на двуразмерна ехокардиография е suspectно за ЛК апикална хипертрофия, въпреки че визуализирането на самия връх е

субоптимално (фиг. 9). Инжектирането на контраст потвърждава диагнозата ЛК апикална хипертрофична кардиомиопатия (фиг. 10).

ДЕМОНСТРИРАНЕ НА КАМЕРНА АНЕВРИЗМА И ПСЕВДОАНЕВРИЗМА

КЕ намира приложение и за демонстрирането на абнормна комуникация с левокамерната кухина. Камерната аневризма, псевдоаневризма, както и мястото на руптура могат отлично да се визуализират с контраст [16]. КЕ спомага за демонстрирането на голяма ЛК апикална аневризма при 75-годишна пациентка с прояви на сърдечна недостатъчност, персистираща ST-елевация в предните прекордиални отвеждания 3 месеца след нереваскуляризиран преден миокарден инфаркт (фиг. 11).



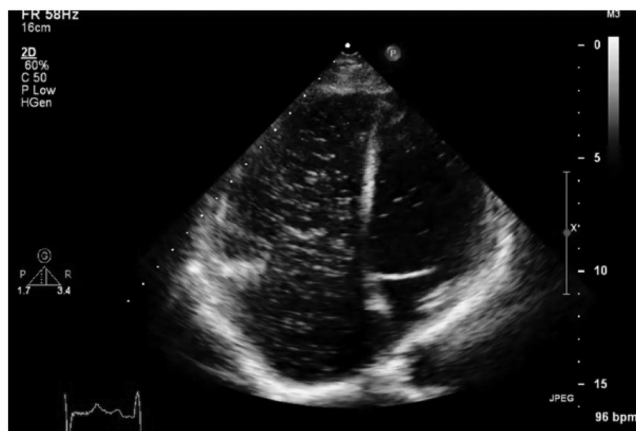
Фиг. 11. Голяма ЛК апикална аневризма

ДЕТЕКЦИЯ НА ШЪНТОВЕ

Детекцията на дясно-ляв шънт е едно от първите приложения на КЕ. За целта се използва ажитиран физиологичен серум, който и до днес остава агентът на избор поради ниската си цена и безопасен профил. Появата на контраст в левите кухини след интравенозното приложение на ажитиран физиологичен серум, който нормално не преминава през белодробните капилляри, потвърждава наличието на дясно-ляв шънт. По този начин могат да се визуализират всички видове междупредсърдни дефекти, персистиращ форамен овале и пулмонални артерио-венозни малформации. Големите междукламерни дефекти се характеризират и с известно дясно-ляво шънтиране по време на диастола, когато наляганята в двете камери са относително изравнени [2, 17].

При инжектирането на ажитиран физиологичен серум през голям междупредсърден дефект дясно-лявото шънтиране на кръвта е почти постоянно. При наличието на малки дефекти, както и на персистиращ форамен овале, дясно-леви шънт може да бъде само на фази и зависим от респираторния цикъл. Пробата на Валсалва или кашлицата, които транзитно повишават налягането в десните кухини, позволяват детекцията на окултни дясно-леви шънтови. Установено е, че около 25% от индивидите със структурно нормални сърца имат персистиращ форамен овале, но само тези от тях с голям дясно-ляв шънт или с аневризма на междупредсърдната преграда са с повишен риск за кардиоемболичен инцидент.

Инжектирането на ажитиран физиологичен серум при 33-годишна жена със силно дилатирани десни кухини демонстрира преминаването само на единични мехурчета вляво, което се свързва с наличието на малък персистиращ форамен овале (фиг. 12). Впоследствие се изяснява, че дилатирани десни кухини са в резултат на тежката пулмонална хипертония с етиология идиопатична чернодробна цироза и портопулмонална хипертония.



Фиг. 12. Инжектирането на ажитиран физиологичен серум демонстрира преминаването на единични мехурчета вляво, което потвърждава диагнозата персистиращ форамен овале

Тъй като малките междупредсърдни дефекти се характеризират с предимно ляво-десен шънт, при инжектирането на ажитиран физиологичен серум в дясното предсърдие около септума се получава негативен контрастен ефект. Той се дължи на появата на неконтрастиран кръвоток от лявото предсърдие сред контраста в дясното предсърдие, постъпващ от горна куха вена. Трябва да се има предвид, че неконтрастиран кръвоток в дясното предсърдие може да се получи и от кръвотока на долна куха вена, особено при проминаваща Евстасиева клапа. При съмнение инжектирането на контраст трябва да става през вена на крака.

Друг вид дясно-ляво шънтиране, което може да се диагностицира с КЕ, е наличието на пулмонална артерио-венозна малформация. Тя е типична за крайните стадии на чернодробните заболявания или е част от определени синдроми. Артерио-венозната малформация се характеризира с поява на контраст в левите кухини, която е на фази, постепенна и късна (обикновено между 5-и и 15-и цикъл). Инжектирането на контраст през вена на лявата ръка и появата му първо в дилатирания коронарен синус спомага за диагностицирането на синдрома на персистираща горна куха вена [2, 18].

УСИЛВАНЕ НА ДОПЛЕРОВИЯ СИГНАЛ

КЕ се използва и за усилване на доплеровия сигнал. Интеракцията на ултразвук с контрастния агент води до получаването на много по-силен доплеров сигнал, отколкото интеракцията на ултразвук с еритроцитите или с тъканните структури. Ниски концентрации на контрастно вещество се използват за интензифициране на доплеровия сигнал в случаите на субоптимален спектрален сигнал. Първоначално инжектирането на ажитиран физиологичен серум в десните кухини се е прилагало за усилва-

не джета на трикуспидална регургитация. Новите транспулмонални агенти се използват за усилване на кръвотока през пулмоналните вени или за усилване на спектралния образ в случаите на относително слаб сигнал на аортна стеноза. Трябва да се има предвид, че дори и добавянето на малко количество контраст към кръвотока води до значително увеличаване на площта на цветния кръвоток и съответно до надценяване на регургитациите. Затова КЕ не трябва да се използва заедно с цветен доплер [2].

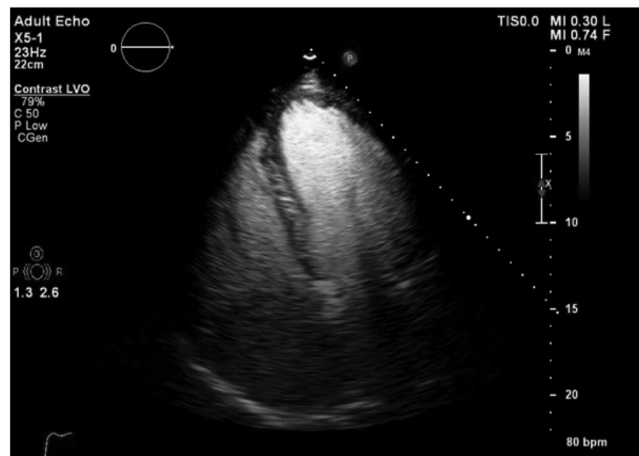
ИЗСЛЕДВАНЕ ПЕРФУЗИЯТА НА МИОКАРДА (МИОКАРДНА КОНТРАСТНА ЕХОКАРДИОГРАФИЯ)

През последните години КЕ започна да се прилага за изследване на перфузията и виталността на миокарда. Способността на контрастните вещества да визуализират миокарда позволява да се определи проходимостта на коронарните артерии [19, 20]. Доказано е първоначално на модели с животни, а по-късно и при пациенти, че липсата на контраст в дадена територия на миокарда отразява наличието на миокарден инфаркт. Присъстието на кръвоток в микроциркулацията корелира с възстановяване на функцията след миокарден инфаркт и е белег на хиберниран миокард при хронични случаи [21, 22]. КЕ позволява анализ на характеристиките на миокардния кръвоток, като за целта се използват специфични алгоритми: продължително изобразяване с нисък механичен индекс или итермитентно тригерирано изобразяване [23]. Добавянето на вазодилатор като дипиридамомл или аденозин по време на миокардната КЕ (МКЕ), или провеждането на добутамин-стрес ехокардиография, увеличават специфичността при диагностицирането на хронични стенози на коронарните артерии [24]. Приложението на МКЕ за детекция на коронарни стенози все още не е валидирано и понастоящем не е одобрено от Американската асоциация по ехокардиография.

При 70-годишен мъж с неischemична дилатативна кардиомиопатия и механична аортна клапа протеза, инжектирането на интравенозен контраст и визуализирането му в миокарда потвърждава находката от проходими епикардни коронарни артерии (фиг. 13).

МКЕ се използва и за мониториране на транскадетърната алкохолна аблация при обструктивна хипертрофична кардиомиопатия. Преди инжектирането на етанол в селектираната коронарна артерия (най-често първия септален клон на LAD), в артерията се инжектира разрежено перфлуорокарбон-съдържащо контрастно вещество и ехокардиографски се следи за контрастен ефект в проксималния септум, в областта на контакт на септума с митралната

клапа по време на систола. Наличието на контраст в друга област прави процедурата неприложима [2, 25, 26].



Фиг. 13. Наличието на контраст в миокарда потвърждава проходимостта на коронарните артерии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КЕ има своята утвърдена роля сред образните методи в кардиологията. Тя се използва за по-добра визуализация на ендокарда, както и на пространствозаемащи структури в десните и левите кухини, за усилване на доплеровия сигнал, за демонстриране на шънтове и миокардна перфузия. Точността и възпроизводимостта на определяните с контрастно вещество обеми, фракция на изтласкване и анализ на сегментните нарушения на ЛК са съпоставими с тези на ядрено-магнитния резонанс. Освен това контрастното изследване може да се използва и по време на стрес-ехокардиография. Високата цена на контрастните вещества на този етап възпрепятства по-широкото им приложение в ежедневната практика.

Всички ЕхоКГ изображения са част от изследванията на пациенти в Клиниката по кардиология на УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ"

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Chahal NS and Senior R. Clinical application of Left Ventricular Opacification, J Am Coll Cardiol. Img 2010; 3:188-96.
2. Armstrong W, Ryan T Feigenbaum's Echocardiography, VII Edition, 2010.
3. Lancellotti P, Cosyns B. The EACVI Echo Handbook 2016.
4. Wej K. et al. Interactions between microbubbles and ultrasound: in vitro and in vivo observations. J Am Coll Cardiol 1997;29: 1081-1088.
5. Stewart M. Contrast Echocardiography, Heart. 2003 Mar; 89(3): 342-348.
6. Dolan MS, Gala SS, Dodla S, et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography. A multicenter experience. J Am Coll Cardiol 2009; 53:32-38.

7. Bhatia VK, Senior R. Contrast echocardiography: evidence for clinical use. *Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:409-416.
8. Senior R. et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography, *Eur J Echo* 2009, 10:194-212, doi:10.1093/ejechocard/jep005.
9. Mulvagh S. et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am Soc. Echocardiogr* 2008; 21:179-200 doi:10.1016/j.echo.2008.09.009.
10. Porter T. et al. Guidelines for the Cardiac Sonographer for the Performance of Contrast Echocardiography: A Focused Update from the American Society of Echocardiography, *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 797-810.
11. Spencer KT et al. The role of echocardiographic harmonic imaging and contrast enhancement for improvement of endocardial border delineation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000; 13 (2):131-138.
12. Hundley WG et al. Administration of an intravenous perfluorocarbon contrast agent improves echocardiographic determination of left ventricular volumes and ejection fraction: comparison with cine magnetic resonance imaging. *J Am. Coll Cardiol*, 1998; 32:1426-1432.
13. Plana JC. et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of Dobutamine echocardiography in coronary artery disease *J Am Coll Cardiol*, 2008; 1:145-152.
14. Thanigaraj S. et al. Improved echocardiographic delineation of left ventricular thrombus with the use of intravenous second-generation contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999 Dec;12(12):1022-6.
15. Larsson M. et al. The potential clinical value of contrast-enhanced echocardiography beyond current recommendations, *Cardiac Ultrasound* 2015; 14: 2. doi: 10.1186/s12947-015-0045-0.
16. Cosyns B. et al. Use of contrast echocardiography in intensive care and at the emergency room. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Aug; 7(3): 157-162, doi: 10.2174/157340311798220467.
17. Soliman O. et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts *Eur Heart J. Cardiovascular Imaging* First published online: 1 June 2007 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euje.2007.03.006> s2-s12.
18. Sakamoto J. et al. The usefulness of contrast echocardiography for detecting right-to-left cardiac shunts during the diagnosis of hypoxemia: 2 case reports. *Journal of Cardiology*, Dec 2009, 54 (3): 494-498.
19. EACVI webinar: Clinical applications and New Insights of Myocardial Contrast Echocardiography 14 Dec 2016. <https://www.escardio.org/Education/E-Learning/Webinars/Cardiovascular-imaging/clinical-applications-and-new-insights-of-myocardial-contrast-echocardiography>
20. Lepper W et al. Myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 2004;109:3132-3135.
21. Main ML. et al. Combined assessment of microvascular integrity and contractile reserve improves differentiation of stunning and necrosis after acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1079-1084.
22. Dwivedi G et al. Prognostic value of myocardial viability detected by myocardial contrast echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:327-334.
23. Wei K. et al. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2001; 103: 2560-2565.
24. Shimoni S. et al. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography: comparison with dobutamine echocardiography and thallium-201 scintigraphy. *Circulation* 2003; 107: 538-544.
25. Alfonso F et al. Contrast echocardiography during alcohol septal ablation: friend or foe. *Heart*. 2005 Feb; 91(2): e18.
26. Masry HE, Breall J. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2008 Aug; 4(3): 193-197.

СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ – РЕАЛНОСТ И ПРЕДИЗИВИКАТЕЛСТВО

ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ, КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ И ПОДХОД

Р. Чернева¹, Ж. Чернева¹, М. Господинова², С. Денчев² и Р. Петков¹

¹Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести „Св. София”

²Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София

SUBCLINICAL DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – REALITY AND CHALLENGE

PATHOGENETIC MECHANISMS, CLINICAL SIGNIFICANCE AND MANAGEMENT

R. Cherneva¹, Zh. Cherneva¹, M. Gospodinova², S. Denchev² and R. Petkov¹

¹Clinic for Active Treatment of Respiratory Diseases “Saint Sofia”

²Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

Резюме.

Според съвременните представи субклиничната диастолна дисфункция е системно провъзпалително състояние, причинено от съпътстващия коморбидитет. При условията на персистиращо възпаление се индуцират структурни и функционални промени на камерния миокард и интерстициум. Новата хипотеза за субклинична диастолна дисфункция и изявена СН със запазена фракция пренасочва вниманието на клинициста от повишеното следнатоварване (което обичайно се асоциира с артериалната хипертония) към състояния и заболявания (както сърдечно-съдови – артериална хипертония, периферна съдова болест, исхемична болест, така и несърдечни – обезитет, наднормено тегло, захарен диабет, бъбречна патология, железен дефицит, хронична обструктивна белодробна болест – ХОББ), които се приемат като рискови фактори за появата ѝ. Те причиняват системно възпаление, което обхваща съдовия ендотел, намалява бионаличността на азотен окис, а с това и активността на цикличен гуанозин монофосфат и протеинкиназа G. Последната е отговорна за фосфорилирането на титина и при понижена активност опосредства натрупването на хипофосфорилираната му форма, така благоприятства камерната хипертрофия. ХОББ е състояние на персистиращо системно възпаление с многоорганно екстрапулмонално ангажиране. Честотата на диастолна дисфункция при ХОББ варира между 50 и 90%, като почти двукратно надминава тази в общата популация (20-30%). Поради наличието на сходни рискови фактори и оплаквания (задух, умора, намалена физическа активност), сърдечно-съдовата патология при тази група пациенти обикновено се диагностицира късно, когато превенцията е излишна, а терапията се оказва неефективна по отношение на подобряването на физическия капацитет и качеството на живот.

Ключови думи:

субклинична диастолна дисфункция, диагноза, ХОББ, смъртност

Адрес

д-р Радостина Влаева Чернева, Клиника по белодробни болести, СБАЛББ „Св. София”, ул. „Хан Персиян” № 17, тел.: 0889129402, e-mail: cherneva_radost@yahoo.com

за кореспонденция:

Abstract.

According to the new paradigms the subclinical diastolic dysfunction is a systemic proinflammatory state, induced by comorbidities. Under such conditions structural and functional impairments emerge in the chamber myocytes as well as in the interstitium. The new hypothesis, regarding the subclinical diastolic dysfunction and the overt heart failure with reserved ejection fraction reverses the attention of the clinicians from the increased afterload (usually associated with arterial hypertension) towards conditions and diseases (cardiovascular – arterial hypertension, peripheral artery disease, ischaemic heart disease, as well as non-cardiovascular – obesity, overweight, diabetes mellitus, renal impairments, iron deficiency, COPD), that are assumed as risk factors for its appearance. They trigger systemic inflammation that affects the vessel endothelium, depletes the bioavailability of nitric oxide, as well as the activity of the cyclic guanosine monophosphate and protein kinase G. The last is responsible for the phosphorylation of titin and its decreased activity leads to the accumulation of its hypophosphorylated isoform, which favours chamber hypertrophy. COPD is a condition of

persistent systemic inflammation that has multiorgan extrapulmonary involvement. The prevalence of diastolic dysfunction in COPD ranges between 50-90%, and overpasses almost twice the average prevalence in the population. COPD and the diastolic dysfunction share common risk factors and signs (dyspnea, fatigue, lack of physical activity). This is the reason for the late diagnosis of the cardiovascular pathology in this group of patients, when prevention is pointless, and therapy seems to be ineffective both for improvement of the physical capacity and quality of life.

Key words: subclinical diastolic dysfunction, diagnosis, COPD, mortality

Address for correspondence: Radostina Vlaeva Cherneva, MD, PhD, Clinic of Pulmonology, University Hospital "Saint Sofia", Han Persiyan St., Bg – 1431 Sofia, tel.: +359 885129402, e-mail: cherneva_radost@yahoo.com

ХОББ и СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – РОЛЯТА НА АРТЕРИАЛНАТА РИГИДНОСТ

Артериалната ригидност като независим рисков фактор за изхода от сърдечно-съдови (СС) заболявания [27] се среща по-често при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), които нямат други съпътстващи СС заболявания. Това дава основание да се предположи, че артериалната ригидност е пример за ускорено стареене при ХОББ. То е налице дори при пациенти с лека по степен обструкция, което предполага, че ригидността се развива рано в хода на ХОББ заедно със системните промени на белодробното съдово русло, белодробното артериално налягане и деснокамерната функция [39]. Дългосрочните ефекти от артериалната ригидност при ХОББ не са известни, но може да включват компенсаторни механизми, близки до нормалното стареене [19], системна артериална хипертония и диастолна дисфункция. Пациентите с ХОББ, при които няма анамнестични данни за други сърдечно-съдови заболявания, сравнени с контролна група пациенти на същата възраст и сходно разпределение на половете, показват по-висока честота на субклиничната левокамерна и деснокамерна диастолна дисфункция. Последното е описано от Sabit и сътр. [33]. В проучването си те са ползвали тъканен доплер при 36 пациенти с ХОББ, без данни за СС заболявания, като са сравнили ехокардиографските характеристики с тези при 14 здрави контроли. Налице са данни за намален левокамерен стрейн и стрейн рейт при пациентите в сравнение с контролите, $p < 0.05$. Времето за изоволуметрична релаксация на лявата камера е удължено при ХОББ (125 ± 15.2 ms) в сравнение със здравите контроли (98.2 ± 21.1 ms), $p < 0.01$. Подобни са и данните за стрейна и стрейн рейта на стената на дясната камера. Пациентите с лека по степен обструкция са имали и по-дълго време на релаксация на дясната камера, както и Tei индекс, $p < 0.01$. Наличието на левокамерна и деснокамерна диастолна дисфункция при пациенти с

лека по степен обструкция предполага, че развитието на СС последствия започва още в ранната фаза на заболяването на белите дробове, като остава субклинична за дълъг период. Както левокамерната, така и деснокамерната дисфункция се асоциират с увеличено преднатоварване – увеличена аортна ригидност и съответно повишено пулмонално артериално налягане. От направения мултивариантен регресионен анализ са налице данни за корелация между времето за изоволуметрична релаксация на лява камера (белег за диастолна дисфункция) и скоростта на разпространение на пулсовата вълна [33].

Въпреки че няма различия по отношение на фракцията на изтласкване при пациентите и контролите, други показатели за диастолна дисфункция, определени чрез стрейн, стрейн рейт, пикова скорост на движение по време на систола през митрален клапен пръстен са намалени при пациенти с ХОББ. Всичко това е в подкрепа на предположението, че е налице регионална загуба на миокарден левокамерен контрактилитет и увредена надлъжна контрактилна способност на лявата камера (субклинична систолна дисфункция) още в ранните стадии на белодробната обструкция. Голям брой изследвания при хора и животни доказват, че стрейнът и стрейн рейтът отразяват регионалната левокамерна надлъжна контрактилна способност, докато систолната скорост на движение през митралния клапен пръстен корелира с радионуклидно определената фракция на изтласкване [17, 38].

Увеличеното време на изоволуметрична камерна релаксация, както и E/Ea съотношението, които са показателни за диастолна дисфункция, са описани и от две други изследователски групи [4, 15]. При тях белодробното свръхраздуване, асоциирано с емфизема, влияе на левокамерното пълнене и преднатоварване. Тази хипотеза се подкрепя и от наличието на обратна връзка между дифузионния капацитет за въглероден монооксид и времето за изоволуметрична релаксация. В проучването на Sabit и сътр., обаче времето за изоволуметрична камерна релаксация се определя само от скоростта

на разпространение на пулсовата вълна в аортата, т.е. това дава основание артериалната ригидност независимо от останалите рискови фактори да се асоциира с левокамерна диастолна дисфункция [21, 22]. По-ранното връщане на аортната пулсова вълна при пациенти с артериална ригидност увеличава систолното следнатоварване на лявата камера, което заедно с намаленото диастолно налягане би провокирало субендокардна исхемия. И двата ефекта имат за резултат миокардна фиброза и нарушена миокардна релаксация [25]. Описаните феномени предполагат склонност към развитие на систолна и диастолна дисфункция при пациенти с лека по степен обструкция без други СС рискови фактори или съпътстващи заболявания [22].

ХОББ и СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – РОЛЯТА НА СИСТЕМНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ

Възпалението се смята за една от системните прояви на ХОББ и дава основание за изграждане на алтернативна хипотеза за обяснение на връзката между намаляването на въздухотока и сърдечно-съдовия риск [8]. Наличието на такава зависимост е определено чрез измерване на маркери за възпаление в плазма на пациенти с лека по степен обструкция. Sabit и сътр., [33] са измерили плазмената концентрация на IL-6, разтворимите рецептори 1 и 2 на тумор-некротичния фактор алфа (TNF- α – sR1, sR2) при пациенти с лека по степен ХОББ, като са ги сравнили със здрави контроли и са анализирали връзката им с различни ехокардиографски показатели за субклинична систолна и диастолна левокамерна дисфункция. Повишени нива на възпалителни маркери са налице при ХОББ в сравнение със здравите контроли, като концентрацията им корелира с левокамерния стрейн и Е/А съотношението. Левокамерната дисфункция в проучването варира с тежестта на бронхиална обструкция, свободната от мазнини маса, както и с нивата на IL-6. Това предполага, че нарушенията в миокардната кинетика могат да се асоциират с възпалително-катаболното състояние, което се наблюдава при пациентите с ХОББ. Хипотезата се подкрепя и от факта, че левокамерната маса е пропорционална на свободната от мазнини маса, и е слабо свързан с концентрацията на отделения с урината псевдоуринин – показател за белтъчен разпад при пациенти с ХОББ [5]. Това катаболно състояние е близко до описаното при сърдечна недостатъчност [9], като може да се предположи, че при пациентите с ХОББ отсрочва появата на левокамерна хипертофия – компенсаторен механизъм при артериална ригидност.

За разлика от Sabit и сътр., Sanchez и кол. изследват 106 пациенти с тежък ХОББ (стабилен, без екзацербация), като измерват концентрацията на CRP. Честотата на диастолна дисфункция при тяхната група достига 90%, като не корелира с белодробното свръхраздуване (ОО/ТБК), степента на възпаление или параметрите за деснокамерно обременяване. Подобни са и резултатите на Sagam и сътр. Те сравняват плазмената концентрация на CRP при пациенти с лека/умерена ХОББ и тези с тежка/много тежка ХОББ, както и връзката им с времето за децелерация на Е-вълната. Авторите описват лека по степен левокамерна диастолна дисфункция, която нараства с тежестта на ХОББ. От проведенния мултивариантен регресионен анализ за оценка на влиянието на възрастта, пола, тежестта на ХОББ и CRP спрямо степента на диастолна дисфункция само тежестта на бронхиална обструкция се запазва като независим прогностичен фактор.

Отделните проучвания показват разнородни данни за влиянието на възпалението спрямо диастолната дисфункция, което може да се обясни с включването на различни групи пациенти, различно процентно съотношение на стadiите на ХОББ, наличието на коморбидитет и свързана с него поддържаща терапия, изследвания в рамките на екзацербация или в стабилна ХОББ.

ХОББ и СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – БЕЛОДРОБЕН ЕМФИЗЕМ, БЕЛОДРОБНО СВРЪХРАЗДУВАНЕ

В рамките на популационно проучване при пациенти без тежък ХОББ Wag и сътр. [4] описват, че степента на ангажиране на белодробния паренхим от емфизема, както и степента на бронхиална обструкция са тясно свързани с намаляването на левокамерното пълнене. Те предполагат, че предклиничната загуба на белодробно съдово русло (белодробни капилляри) при пациентите с лек по-степен на тежест емфизем, води до намаляване на левокамерното пълнене, докато свръхраздуването на белите дробове е от водещо значение при пациентите с тежка по степен ХОББ [4]. Същите автори доказват, че нарушената ендотелна функция и повишената артериална ригидност се асоциират с намален форсиран експираторен обем и по-висока степен на емфизем, доказан чрез високорезолутивен КТ при пациенти в ранните стadiи на ХОББ (бивши пушачи). В друго популационно проучване е описано, че по-високият процент на емфизематозни промени, определени с КТ, както и по-ниските стойности на форсиран експираторен обем корелират линейно със степента на намалена левокамерна функция, левокамерно напълване, намален ударен обем и намален сърдечен

дебит, без да е налице промяна във фракцията на изтласкване [40]. Watz и сътр. [41] също потвърждават, че свръхраздуването на белите дробове корелира по-тясно с левокамерния краен диастолен диаметър, в сравнение с обструкцията или дифузионния капацитет за въглероден монооксид. Тази тенденция е описана при 138 пациенти с ХОББ, от лека до много тежка. Авторите приемат, че свръхраздуването намалява кмплайънса на белодробното съдово русло. Причина за това е позитивното крайно експираторно налягане [23]. То повишава следнатоварването на дясната камера, намалява деснокамерния ударен обем и така води до намалено пълнене на лявата камера. В подкрепа на това е и фактът, че времето на изтласкване на дясната камера (което е сурогатен маркер за деснокамерния ударен обем) е тясно свързано със степента на белодробно свръхраздуване [10]. Въпреки че патофизиологията на намаленото левокамерно пълнене при ХОББ е недобре изяснена, това състояние е от голямо значение, защото при пациентите с ХОББ то е независим механизъм за понижаване на физическия им капацитет [41].

Връзката между бронхиалната обструкция и левокамерната диастолна дисфункция е изследвана и от Kubota и съавт. [24]. Авторите са ползвали тъканен Доплер при 115 пациенти с различна по тежест ХОББ и 115 здрави контроли, сходни по възраст и пополово разпределение. И двете групи са били със запазена фракция на изтласкване. Освен диастолната дисфункция е анализирана и връзката между спирометричните показатели и E/e' , като е определена и предиктивната стойност на високото отношение $E/e' > 15$ като индекс за тежка левокамерна диастолна дисфункция. Тяхното проучване е изцяло неинвазивно изследване на хемодинамичните показатели при пациенти с ХОББ чрез използване на тъканен доплер и спирометрия. Резултатите показват, че диастолна левокамерна дисфункция е налице сред повечето пациенти с ХОББ в сравнение със здравите контроли (10.5% спрямо 9.1%, $P = 0.009$), като делът на тези с високо E/e' съотношение е по-висок сред групата с ХОББ (11.3% спрямо 4.3%, $P = 0.046$). E/e' отношението нараства успоредно с тежестта на обструкцията. Налице е слаба, но статистически значима линейна връзка между E/e' съотношението и постбронходилататорния ФЕО1, както и с ОО/ТБК. Уни- и мултивариантният анализ показват, че тежката ХОББ е предиктивен фактор за високо съотношение E/e' . Kubota и съавт. описват като причина за левокамерна диастолна дисфункция при пациенти с ХОББ, механичното изключване на сърцето посредством белодробното свръхраздуване. Свръхраздуването при пациенти с тежка ХОББ може да повиши интраторакал-

ното налягане, да намали венозния кръвоток и да доведе до понижаване на кръвните обеми и в двете камери [20]. Камерна взаимозависимост също би могла да редуцира левокамерното пълнене и да причини диастолна левокамерна дисфункция както при пациенти с тежък ХОББ така и при тези с лека и умерена ХОББ [7, 40]. В рамките на проучването Kubota и сътр., доказват, че тежката ХОББ е предиктивен фактор за високо E/e' съотношение.

Диастолна дисфункция, която прогресира с тежестта на ХОББ, е описана от Sagam и кол. [8]. Те установяват покачване на времето на децелерация при пациентите с тежка/много тежка ХОББ в сравнение с тези с лека или умерена ХОББ. Въпреки че почти всички пациенти са с лека диастолна дисфункция, по-високите стойности на времето за децелерация при тежка и много тежка ХОББ показва влошаване на диастолната функция с нарастване на тежестта на ХОББ. Степента на белодробна обструкция, независимо от пола, възрастта, систолната функция, наличието на системна артериална хипертония и CRP, се асоциира с по-голяма честота на диастолна дисфункция. Потенциално обяснение на това би могло да е системното възпаление – една от системните прояви на ХОББ, която позволява да се обясни връзката между ФЕО1 и атеросклеротичните промени – фактори, асоциирани с миокардната исхемия и левокамерната диастолна дисфункция. Наличието на белодробно сърце, развило се в рамките на белодробната хипертония, допълнително може да парични изместване на левокамерния септум наляво, да промени левокамерната геометрия и да влоши левокамерното пълнене [28], което още веднъж обяснява защо тежестта на заболяването корелира с тежестта на диастолна дисфункция.

За разлика от повечето изследвания Schoos и сътр. [35] не установяват намаляване на E/A съотношението, нито нарастване на времето за децелерация на E с прогресирането на заболяването. Същите автори не са описали наличието на връзка между намаляването на E/A отношението и покачването на систолното артериално белодробно налягане. Като цяло в изследваната от тях група стойностите на E/A са много сходни с тези при нормалните индивиди [29]. Диастолната дисфункция при пациентите с ХОББ може да се интерпретира като намалено преднатоварване и да не е свързана непременно с нарушена вътрекамерна релаксация/кмплайънс. Намаляването на E/E_0 с нарастване на тежестта на ХОББ насочва към по-ниски налягания на пълнене [27], което е в подкрепа на хипотезата за намалено левокамерно преднатоварване при пациентите с ХОББ. Проучването на Schoos и сътр. [35] е срезово, поради което е невъзможно да се направи интерпретация

за причинно-следствената връзка. Освен това при него няма контролна група, а са ползвани референтни стойности.

Няколко фактора могат да се изтъкнат, за да се обясни намаленото левокамерно пълнене при пациенти с ХОББ. Първият и най-важен е значимо учестената сърдечна честота при ХОББ. Тахикардията намалява времето за диастолично пълнене. Така предсърдната контракция би могла да се появи преди ранното пълнене да е вече приключило. Скоростта на трансмитралния А-пик би била по-висока при забавена сърдечна честота. Тахикардията може да се асоциира с хипоксемия, употреба на различни лекарства. Пациентите, които се представят със значима хипоксемия и ХОББ, имат значимо подчертана реакция по отношение на намаленото кислородно съдържание в кръвта. Лекарствата, предписани при ХОББ – β 2-агонисти, теофилин или атропиноподобни, са потенциална причина за тахикардия. От друга страна обаче, намаленото преднатоварване при ХОББ, може да е причина за компенсаторна тахикардия. Намаленото преднатоване при пациенти със стабилна ХОББ може да се дължи на намален венозен поток или хиповолемия. Обструкцията при тежка ХОББ може да покачи крайното позитивно експираторно налягане и да потисне венозния кръвоток [3].

ХОББ и СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Диастоличната левокамерна функция при пациентите с ХОББ тясно корелира с пулмоналната хипертония, като при част от пациентите е налице псевдонормален тип на пълнене. При пациентите с ХОББ, въпреки че повишеното средно пулмонално артериално налягане повлиява Е/А отношението, то не оказва ефект на $E/A < 1$, но има независим ефект върху скоростта на движение на латералния митрален анулус [1].

Деснокамерното обременяване предизвиква изместване наляво на междукамерния септум, което нарушава ранното камерно пълнене при пациентите с ХОББ и пулмонална хипертония. Това заедно с ограниченията, обусловени от перикарда, и намаляването на деснокамерния дебит може да доведе до намаляване на левокамерното преднатоварване и до редуциране на левокамерното пълнене. Особено съществен принос за това има септумът, който забавя отварянето на митралната клапа и началото на левокамерното пълнене [34].

Ozer и сътр. [31] са ползвали конвенционален доплер за преценка на скоростта на митралния кръвоток, като са установили, че пациентите без пул-

монална хипертония нямат диастолична дисфункция, за разлика от лицата с пулмонална хипертония, при които се наблюдават отклонения в параметрите на диастолична левокамерна функция. Aickel и сътр., за първи път правят едновременно инвазивно изследване на белодробната хемодинамика (дясна сърдечна катетеризация) при пациенти с ХОББ и левокамерна диастолична дисфункция. Проведени са едновременно конвенционална ехокардиография, измерване на скоростта на митралния входящ поток и скоростта на движение на митралния пръстен. Пулмоналното налягане е измерено директно, като за пулмонална хипертония се приема стойност на средно пулмонално налягане $P > 25$ mm Hg. Измерено е също така и средното пулмокапиллярно налягане. Според техните резултати, пациентите с пулмонална хипертония имат по-нисък митрален кръвоток Е и по-високи А-вълни, по-ниско Е/А отношение и по-дълго време на изоволуметрична релаксация в сравнение както с пациентите без пулмонална хипертония, така и със здравите контроли. Разликата между пациентите без пулмонална хипертония и здравите контроли обаче е незначима.

ХОББ и СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – РОЛЯТА НА БРОНХИАЛНАТА ОБСТРУКЦИЯ

Множество проучвания описват връзката между степента на бронхиална обструкция и наличието на диастоличната дисфункция. Такива са резултатите от изследванията на Eweda и сътр. [13], при където с тъканен доплер е определена степента на диастолична дисфункция при 20 пациенти с лека/умерена и 20 пациенти с тежка/много тежка ХОББ. Последната нараства успоредно с ФЕО1. Kubota и сътр. [24] потвърждават описаната корелация, като изследват 115 лица с ХОББ и 115 здрави контроли. Отношението E/e' е в негативна обратна връзка с ФЕО1 и корелира с отношението ОО/ТБК. Caram и сътр., установяват, че времето на децелерация на Е-вълната нараства с тежестта на ХОББ. Интерес представлява фактът, че при пациенти над 65 години подобна зависимост не се наблюдава. В изследването на Huang и сътр. [18] средната възраст на населението е около 82 години. Участвали са 75 пациенти с ХОББ и 73 здрави контроли, като няма разлика по отношение на честотата и тежестта на диастолична дисфункция при двете групи пациенти. Sanchez и сътр. [26] също не установяват корелация между тежестта на белодробна обструкция и диастоличната дисфункция при 106 пациенти с тежка ХОББ.

От една страна, противоречивите резултати биха могли да се обяснят с различния дизайн на проучванията, с включването на различно процент-

но съотношение пациенти с различна по степен ХОББ, с разнообразния коморбидитет и поддържаща терапия. От друга страна, не може да се изключи и влиянието на останалите фактори – ХОББ, като прогресивен модел на стареене, степента на персистиращото системно възпаление и свързана с него ендотелна дисфункция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субклиничната диастолна дисфункция (СДД) е често срещана при пациенти с ХОББ. В рамките на разнородните фенотипи на заболяването преобладават различни тригерни патогенетични механизми (белодробно свръхраздуване, артериална ригидност, системно възпаление) за появата и развитието на диастолната дисфункция. Като се има предвид самостоятелното и независимо прогностично значение на СДД, като маркер за повишена смъртност и повишен риск от хоспитализации при пациенти с ХОББ, ранното ѝ диагностициране е важно с цел превенция на прогресията ѝ до изявена СН, подобряване на физическия капацитет и качеството на живот.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Acikel M, Kose N, Aribas A, et al. The effect of pulmonary hypertension on left ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease: a tissue Doppler imaging and right cardiac catheterization study. *Clin Cardiol* 2010;33(8):E13-18.
2. Acikel S, Akdemir R, Kilic H, et al. Diastolic heart failure in elderly: the prognostic factors and interventions regarding Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *International J Cardiology* 2010; 138(3): 311-313
3. Aldrich TK, Hendler JM, Vizioli LD, et al. Shapiro SM. Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):845-9.
4. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362(3):217e27.
5. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1286e93.
6. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:269-79.
7. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:670-675.
8. Caram LM, Ferrari R, Naves CR, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jun;68(6):772-6. doi: 10.6061/clinics/2013(06)08.
9. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932e46.
10. Curtiss EI, Reddy PS, O'Toole JD, et al. Alterations of right ventricular systolic time intervals by chronic pressure and volume overloading. *Circulation* 1976;53(6):997-1003.
11. Desai AS, Lewis EF, Li R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2011;162:966–972.e10.
12. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:781-91.
13. Eweda I, Hamada G. Concordance between Doppler and pulsed-wave Doppler tissue imaging in estimation of the degree of left ventricular dysfunction and correlating it to the degree of chronic obstructive pulmonary disease. *J Saudi Heart Assoc*. 2016 Jan;28(1):15-21. doi: 10.1016/j.jsha.2015.04.001. Epub 2015 Apr
14. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
15. Funk GC, Lang I, Schenk P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest* 2008;133(6):1354e9.
16. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:865-875.
17. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan 3rd J. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77(11):979e84.
18. Huang YS, Feng YC, Zhang J, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2014 Dec 19;10:81-7. doi: 10.2147/CIA.S71878.
19. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):796e802
20. Jörgensen K, Müller MF, Nel J, et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*. 2007;131:1050-1057.
21. Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension* 2005;46(1):185e93.
22. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et al. DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107(5):714e20.
23. Krieger BP. Hyperinflation and intrinsic positive end-expiratory pressure: less room to breathe. *Respiration*. 2009;77(3):344-350.
24. Kubota Y, Asai K, Murai K, et al. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Mar 29;11:649-655.
25. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588e605.
26. López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Huertas D, et al. Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2013 Jun 27;8(6):e68034. doi: 10.1371/journal.pone.0068034. Print 201.
27. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. *Circulation* 2006;113(5):657e63.
28. Minai AO, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary Hypertension in COPD: Epidemiology, Significance, and Management: Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective. *Chest*. 2010;137(6 Suppl):39S-51S.

29. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(2):165-193.
30. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1527e33.
31. Ozer N, Tokgozoglu L, Coplu L, et al. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:557-561.
32. Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:415-426.
33. Sabit R1, Bolton CE, Fraser AG, et al. Clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med*. 2010 Aug;104(8):1171-8. doi: 0.1016/j.rmed.2010.01.020. Epub 2010 Feb 24.
34. Schena M, Clini E, Errera D, et al. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1996;109:1446-1451.
35. Schoos MM, Dalsgaard M, Kjærgaard J, et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013 Oct 12;13:84. doi: 10.1186/1471-2261-13-84.
36. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-480.
37. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
38. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102(10):1158e64.
39. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, et al. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27(2):268e75.
40. Vonk Noordegraaf A, Marcus JT, Roseboom B, et al. The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. *Chest*. 1997;112:640-645.
41. Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(7):743-751.

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФСКИ ПРОФИЛ НА БЪЛГАРСКИТЕ ПАЦИЕНТИ СЪС СТАБИЛНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ – ДАННИ ОТ CLARIFY РЕГИСТЪР

Б. Кръстев, Н. Спасова, Л. Шопов, Р. Илиева, Е. Кинова и А. Гудев
Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” – София

CLINICAL AND DEMOGRAPHIC PROFILE OF BULGARIAN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE – DATA FROM THE CLARIFY REGISTRY

B. Krastev, N. Spasova, L. Shopov, R. Ilieva, E. Kinova and A. Goudev
Cardiology Department, UMHAT "Tsaritsa Yoanna – ISUL" – Sofia

Резюме.

Въпреки напредъка в превенцията и лечението, коронарната болест на сърцето заема водещо място в заболеваемостта и смъртността в редица страни по цял свят. CLARIFY регистър е създаден, за да проследи такъв тип пациенти и да открие причинно-следствените връзки между различни детерминанти и състоянието на болните. В проучването са включени амбулаторни пациенти с коронарна болест на сърцето от 41 страни с 5-годишен период на проследяване. В настоящата статия е направен сравнителен клинично-демографски анализ между българската и европейската кохорта, като от включените в регистъра пациенти 171 души са от България, а 18 155 от други европейски страни. В българската популация се установява по-голяма честота на хипертония (95,3% спрямо 73,4%), дислипидемия (90,6% спрямо 80,5%), преживян миокарден инфаркт (74,3% спрямо 61,4%) и други рискови фактори, като направеният анализ ясно посочва българската кохорта като популация с по-рисков профил и по-голяма честота на миокарден инфаркт.

Ключови думи:

коронарна болест, CLARIFY регистър, рискови фактори

Адрес

д-р Б. Кръстев, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, 1527 София, ул. Бяло море № 8,

за кореспонденция:

тел. +359 2 9432 297, e-mail: krustev80@abv.bg

Summary.

Despite progress in prevention and treatment, coronary heart disease remains a leading cause in morbidity and mortality in many countries around the world. CLARIFY registry was created to follow-up this type of patients and to find causal relationships between various determinants and the condition of the patients. The study included outpatients with coronary heart disease from 41 countries with a 5-year follow-up period. This article is a comparative clinical-demographic analysis between the Bulgarian and European cohorts, with 171 people from Bulgaria and 18,155 from Europe. In the Bulgarian population a higher incidence of hypertension (95.3% vs 73.4%), dyslipidemia (90.6% vs 80.5%), myocardial infarction (74.3% vs 61.4%) and other risk factors is established; such analysis clearly indicates the Bulgarian cohort as a population with a higher risk profile and a higher incidence of myocardial infarction.

Key words:

coronary artery disease, CLARIFY registry, risk factors

Address

B. Krastev, MD, Cardiology Department, UMHAT "Tsaritsa Yoanna – ISUL", 8 Byalo more St., Bg – 1527 Sofia,

for correspondence:

tel.: + 359 2 9432 297, e-mail: krustev80@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) в следствие на атеросклероза и атеротромбоза са най-честата причина за смърт и инвалидизиране в развитите страни, а делът им в общата смъртност в развиващите се страни постоянно нараства.

Атеросклеротичната болест е продължителен процес, който се развива „скрито” в продължение на много години. Въпреки съществуването на ефективна терапия, понижаваща риска от развитието на коронарната атеросклероза, миокардният инфаркт и внезапната сърдечна смърт остават най-честата й манифестация.

През последните години вниманието на кардиологичната общност се насочи към болните със стабилна коронарна болест. Интерес представляват тяхната демографска и клинична характеристика, рисков профил, лечение, достигане до прицелни стойности на артериално налягане, липиден профил, кръвна захар, както и честотата на сърдечно-съдови събития. Интригуващо е да се проучат и расовите, и географските различия по отношение на изброяваните показатели.

На тези въпроси отговор даде CLARIFY регистър, който е международно проспективно наблюдателно проучване, включващо доболнични пациенти със стабилна коронарна болест с 5-годишен период на проследяване [1, 2]. Големият брой пациенти, а именно 32 703 от различни географски региони и раси, практически покрива пълния спектър на доболнични пациенти с коронарна болест на сърцето (КБС).

Повечето данни за пациентите със стабилна КБС идват от рандомизирани клинични проучвания, оценяващи ефикасността на лекарствени средства по отношение на първична или вторична профилактика на сърдечно-съдови събития. Чест недостатък при тях е, че пациентите са прекомерно селектирани и не съвсем отговарят на общата популация. От друга страна, информацията, набрана от регистри, често е ограничена за дадена страна или регион [3]. Много от тях са кръстосани проучвания, анализиращи данните за определен времеви етап. Те не могат съвсем ясно да изяснят причинно-следствените връзки между рискови фактори, лечение и регистрирани събития. Ето защо, лонгитудиналните наблюдателни проучвания са с по-голяма тежест [4]. Такъв регистър е CLARIFY, който изследва голяма кохорта пациенти от различни географски региони и с различни расови специфики за продължителен период, като позволява да се формулират точните детерминанти на сърдечно-съдовите събития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

CLARIFY е международен проспективен наблюдателен регистър на амбулаторни пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето с 5-годишен период на проследяване. Пациентите са набрани за периода октомври 2009–август 2010 г.

Целта на този регистър е да се съберат данни за тези болни, а именно: демографски характеристики, клинични профили, терапевтични стратегии и резултати.

Включени в проучването са амбулаторни пациенти със стабилна КБС, отговарящи най-малко на един от следните критерии:

- документиран инфаркт на миокарда (преди повече от 3 месеца);

- стеноза на коронарна артерия над 50%, доказано с коронарография;

- болка в гърдите с миокардна исхемия, доказано от стрес-ЕКГ, стрес-ехокардиография или други методики;

- аортокоронарен байпас (АКБ) или перкутанна коронарна интервенция – ПКИ (преди повече от 3 месеца).

Изключващи критерии на проучването са:

- пациенти, хоспитализирани за сърдечно-съдови заболявания в рамките на последните 3 месеца (включително реваскуларизация);

- пациенти с планирана реваскуларизация;

- други обстоятелства, които пречат на участието или на 5-годишното проследяване.

В настоящата статия са изследвани различията между демографските и клиничните характеристики на българската и общата европейска популация (без България).

РЕЗУЛТАТИ

В CLARIFY регистъра България участва със 171 пациенти на средна възраст 64 години, от които 126 са мъже и 45 – жени. От включените в проучването 35,1% работят на пълен или на половин работен ден, а делът на пенсионирани и неработещи е 64,9%. Същата е и възрастта на европейската група, като делът на работещите там е по-малък.

От представената българска група 49,1% никога не са пушили, 34,5% се определят като бивши пушачи, а настоящи, които остават такива през целия петгодишен период на проследяване са 16,4%. По отношение на тютюнопушенето при европейците – 12,6% от пациентите са пушачи, 48,1% се определят като бивши, а 39,3% никога не са пушили. В българската кохорта 29,8% от пациентите съобщават, че не употребяват никакъв алкохол, 68,4% са с лека към умерена консумация, а 1,8% употребяват над 40 g етанолов еквивалент дневно. При общата европейска популация употребата на алкохол изглежда по-ниска – 95,8% не употребяват или приемат минимални количества алкохол (между 0-20 g етанолов еквивалент). По отношение на физическата активност в България – 63,2% от пациентите упражняват лека физическа активност, 27,5% имат един до два пъти седмично по-сериозни физически натоварвания, а 9,4% съобщават за по-изразени физически упражнения повече от 3 пъти седмично. За сравнение при европейската група 14,8% споделят, че нямат никакви натоварвания, 51% имат леки физически натоварвания, а 34,2% от изследваните пациенти съобщават за различна по тежест физическа активност.

Прави впечатление, че българската и европейската популация като цяло са с наднормено тегло, но с чувствително по-голям е делът на избыток сред европейските пациенти.

При оценка на сърдечно-съдовите рискови фактори прави впечатление, че те сериозно присъстват и в двете представени групи. При 26,3% от българските пациенти са налице данни за фамилна обремененост, за разлика от 30,1% от европейците. При 95,3% от българските пациентите се наблюдава артериална хипертония за сравнение с доста по-ниския процент от европейската популация – 73,4%. Разпределението на останалите сърдечно-съдови рискови фактори за двете популации е, както следва: захарен диабет 27,5% и дислипидемия 90,6% за българската кохорта и съответно 26,2% и 80,5% за европейската.

Значително по-голяма е и честотата на болните, преживели миокарден инфаркт, сред българската кохорта спрямо европейската (74,3% срещу 61,4%.)

Горепосочените, както и всички останали показатели за представени на таблица 1, 2 и 3, а фиг. 1 и 2 изобразяват различията между двете групи.

Таблица 1. Социално-демографска характеристики

Показател	България n – 171 (%)	Европа n – 18 155 (%)
Средна възраст (SD*)	64,2 (9,6*)	64,2 (10,3*)
Мъже	126 (73,7)	(78,4)
Жени	45 (26,3)	3918 (21,6)
Кавказка раса	171 (100%)	14 626 (80,6)
Работещи	60 (35,1)	5597 (28,5)
Неработещи	111 (64,9)	12 558 (71,5)
Образование		
основно	4 (2,3)	5462 (30,1)
средно	115 (67,3)	8077(44,5)
висше	52 (30,4)	4614 (25,4)

Таблица 2. Навици и начин на живот

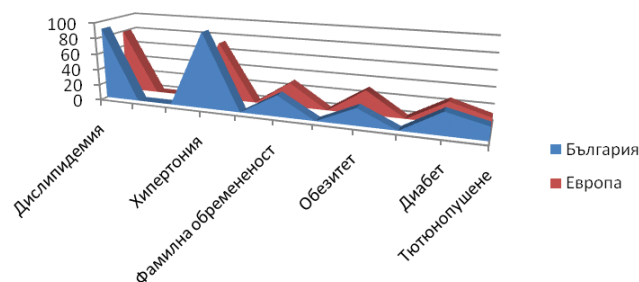
Фактор	България n – 171 (%)	Европа n – 18 155 (%)
Тютюнопушене		
непушачи	84 (49,1)	7139 (39,3)
бивши пушачи	59 (34,5)	8728 (48,1)
пушачи	28 (16,4)	2287 (12,6)
Алкохол		
0 g	51 (29,8)	6687 (36,8)
0-40 g	117 (68,4)	11 407 (62,8)
> 40 g	3 (1,8)	55 (0,4)
Физическа активност (ФА)		
без ФА	0	2690 (14,8)
лека ФА	108 (63,2)	9260 (51,0)
интензивни натоварвания ≥ 1/седмично	63 (36,9)	6200 (34,2)
ИТМ (SD*)	28,2 (3,9*)	28,3 (4,2*)

ИТМ – индекс на телесна маса

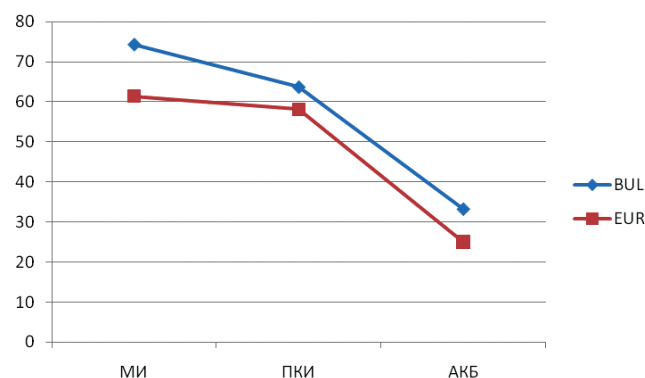
Таблица 3. Рискови фактори, коморбидност и заболяемост

Фактор	България n – 171 (%)	Европа n – 18155 (%)
Миокарден инфаркт	127 (74,3)	11 142 (61,4)
ПКИ	109 (63,7)	10 553 (58,1)
АКБ	57 (33,3)	4550 (25,0)
Фамилна обремененост	45 (26,3)	5465 (30,1)
Хипертония	163 (95,3)	13 328 (73,4)
Диабет	47 (27,5)	4762 (26,2)
Дислипидемия	155 (90,6)	14 609 (80,5)
Обезитет	36 (21,1)	5464 (30,1)
Други		
Мозъчен инсулт/ТИА*	19 (11,2)	1295 (7,1)
Предсърдно мъждене	15 (8,8)	1544 (8,5)
Хоспитализации СН**	12 (7,0)	928 (5,1)
Астма/ХОББ	8 (4,7)	1460 (8,0)

*Транзиторна исхемична атака ** Сърдечна недостатъчност



Фиг. 1. Разпределение на сърдечно-съдовите рискови фактори в % при българската и европейската група



Фиг. 2. Честота на миокарден инфаркт (МИ), перкутанти коронарни интервенции (ПКИ) и аортокоронарен байпас (АКБ) при българската и европейската популация

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от това проучване показват, че социално-демографските и клиничните характеристики при коронарно болни пациенти в българската кохорта на системния регистър са сходни с тези на пациентите от други европейски държави. Те донякъде наподобяват други изследвания, в които също

са включени пациенти с коронарна болест на сърцето [5].

Над половината от участниците в българската популация са мъже на средна възраст около 64 години – възраст, която съвпада и с европейската група. Наблюдаваните различия в образователното ниво вероятно са отчасти поради различията в начина, по който образователните системи се формират във всяка страна. Налице е малка разлика и във фамилната история на КБС, което би могло да се дължи на недостатъчно докладване от кардиолозите, а не на реалната разлика между групите.

От резултатите става видно, че тютюнопушенето в България при пациентите със стабилна коронарна болест е по-силно застъпено от общата европейска популация. Този факт дава основание на лекарите активно да информират пациентите, че отказът от този вреден навик е най-важният момент в първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдовите заболявания. Редица проучвания доказват, че отказът от тютюнопушене може да намали смъртността до 50% след преживян миокарден инфаркт [6]. За отбелязване е фактът и за по-високата алкохолна консумация сред българската група, нещо което съвпада и с наши изследвания за увеличаване приема на спиртни напитки през последните години [7].

Добро впечатление прави фактът, че българската група е с по-изразена двигателна активност от общата европейска група, нещо което може би е свързано и с по-голямата им трудова заетост. Това вероятно е свързано и с видимо по-ниския процент на обезитет сред българската кохорта.

От резултатите ясно личи чувствително по-високия процент на артериална хипертония сред българската популация в сравнение с общата европейска група. Имайки предвид, че артериалната хипертония е мултифакторно заболяване, причината за това може да се търси не само в наследствеността, но и в резултата от географски различия в начина на хранене. Известно е, че България заема водещо място в консумацията на сол [7], посредством употреба на консерви, домашно приготвени храни и т.н. Излишъкът на готварска сол, която се приема чрез храната, може да е рисков фактор за развитието на артериална хипертония, особено при “солево чувствителни индивиди”, при които съществуват нарушения в обмяната на натрия [8].

Данните от CLARIFY за честотата на артериалната хипертония не съответстват с някои български регистри, съобщаващи значително по-ниска честота на хипертониците [9, 10]. Причината е, че популацията от CLARIFY включва единствено пациенти с коронарна болест, заболяване с ясна причинно-следствена връзка с хипертонията като рисков

фактор, за разлика от българските регистри, които не са имали подобен селектиращ критерий. Цитираната от Reach Registry [11] честота на артериална хипертония за Източна Европа най-много съвпада с честотата в България, определена в CLARIFY. Това се дължи вероятно на сходните включващи критерии и хомогеността на групите. Висока честота на артериалната хипертония и други рискови фактори се отбелязва и в проучването EuroAspire III [12], с тази разлика, че изследването се фокусира върху нестабилни коронарно болни пациенти.

От предшвените резултати прави впечатление и високият процент на дислипидемия сред българската популация. Причина за това също би могло да се търси в генетични и диетични различия. Обсервационни изследвания недвусмислено показват, че общества с висока консумация на наситени мастни киселини и хиперхолестеролемия са с повишена заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания, за разлика от други (като Япония, страните от средиземноморския басейн), които приемат в пъти по-малко наситени мастни киселини [13]. Честотата на дислипидемията сред българската популация се доближава до установената от Reach Registry за Източна Европа [11].

Процентното разпределение на диабетите в българската и европейската група е принципно сходно с лек превес на нашата група. Проведено наскоро проучване от Чаръкчиев и сътр. оформя тенденция на непрекъснато увеличаване на диабетите в България [14].

Превалирането в различна степен на рисковите фактори в българската кохорта е вероятната причина за по-голямата честота на миокардния инфаркт, мозъчен инсулт/ТИА в нашата група в процентно отношение спрямо общата европейска популация. Още през 1948 г. с Фрамингамското проучване започва да се установява връзката между определени фактори и сърдечно-съдовите заболявания, формулиращи концепцията за рисковите фактори. По-късно, изследването Multiple Risk Factor Intervention Trial определя корелацията на определени рискови състояния със заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания [15].

Накрая, имайки предвид сърдечно-съдовия континиум на Braunwald и Dzau, по-голямата честота на миокардния инфаркт може би обяснява, малко по-високата честота на хоспитализации от сърдечна недостатъчност при българската група спрямо европейската.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените данни показват, че българска група оформя по-висок рисков профил в сравнение

с общата европейска популация. Оттук следва и необходимостта от комплексни мерки, насочени към първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдовите заболявания.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Emmanuelle Vidal-Petiot, Ian Ford, Nicola Greenlaw et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*, 29 Oct. 2016; 338 (10056): 2142-2152.
2. www.clarify-registry.com
3. Rothwell PM. External validity of randomized controlled trials: "to whom do the results of this trial apply" *Lancet* 2005; 365: 82-93.
4. Weiner M, Long J. Cross-sectional versus longitudinal performance assessments in the management of diabetes. *Med Care*. 2004 Feb; 42(2 Suppl): I134-9.
5. Daly CA, Clemens F, et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005; 26: 996-1010.
6. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000; 160(7): 939-944.
7. Годишен доклад за състоянието на здравето на гражданите и изпълнението на националната здравна стратегия за 2013 г. МЗ.
8. Mozaffarian D, Fahimi S. Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes *N Engl J Med* 2014; 371: 624-34.
9. Раев Д, Баркалова Д. Инициална терапия на артериалната хипертония в България-Резултати от национален проспективен обсервационен регистър. *Бълг. кардиол.*, 2015, 21(1): 30-36.
10. Найденов С, Торбова С, Николов Ф, Цонев С, Найденова Н. Характеристика и контрол на артериалната хипертония и някои придружаващи рискови фактори в българска градска популация. *ССЗ*, 2012, 42 (2).
11. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010 Sep 22; 304(12): 1350-1357.
12. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Apr; 16(2): 121-137.
13. Estruch R, Ros E. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-1290.
14. Чаръкчиев Д, Захаријева С, Ангелова Г. Изграждане на национален регистър на болните от захарен диабет. *Соц. мед.* 2015 (2).
15. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA*. 1982; 248 (12): 1465-1477.

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА СИМПТОМНИ БОЛНИ С НЕОБСТРУКТИВНА И ОБСТРУКТИВНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ И ЛИПСА НА КОРОНАРЕН АРТЕРИАЛЕН КАЛЦИЙ: ИЗСЛЕДВАНЕ С КОМПЮТЪРТОМОГРАФСКА КОРОНАРНА АНГИОГРАФИЯ

А. Ангелов¹, Л. Мирчева², А. Кишева², Й. Йотов²

*¹Първа кардиологична клиника, ²Втора кардиологична клиника
МБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна*

CLINICAL CHARACTERISTICS OF SYMPTOMATIC PATIENTS WITH NON-OBSTRUCTIVE AND OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE IN THE ABSENCE OF CORONARY ARTERY CALCIFICATION: AN EVALUATION BY CORONARY COMPUTED TOMOGRAPHIC ANGIOGRAPHY

A. Angelov¹, L. Mircheva², A. Kischeva², Y. Yotov²

*¹Cardiology Clinic I, ²Cardiology Clinic II
MHAT "Sv. Marina", Medical University – Varna*

Резюме.

Липсва консенсус относно приложението и диагностичната стойност на коронарния артериален калциев скор (КАКС) при симптомни пациенти с гръдна болка. **Целта** на проучването е да се анализира клиничната характеристика на болните със стабилна симптоматика на гръдна болка без известна исхемична болест на сърцето (ИБС), при които липсва коронарен артериален калций (КАКС = 0), но са налице ангиографски данни за коронарна атеросклероза от проведената компютърнотомографска коронарна ангиография (КТКА). **Материал и метод.** Изследвани са 208 последователни болни (57,2% жени) със стабилна симптоматика на гръдна болка и без известна ИБС, които са насочени за провеждане на КТКА, включваща определяне и на КАКС. Според определената претест вероятност за наличие на обструктивна ИБС (Diamond Forrester Classification – DFC), пациентите се класифицират като нискорискови, с умерен риск и с висок риск. При провеждането на КТКА наличие на обструктивна ИБС (оИБС) се приема при установяване на значима стеноза $\geq 50\%$ от лумена на съответния съд. **Резултати.** Повечето от пациентите са с ниска (49,5%) или умерена (42,8%) претест вероятност за наличие на оИБС. Липса на КАК е установена при 109 (52,4%) от изследваните лица. При 25% от болните е констатирана необструктивна коронарна болест (стеноза < 50%), а при 15% е намерена оИБС. Негативната предсказваща стойност на КАКС = 0 за отхвърляне наличието на оИБС е 99%, а чувствителността и специфичността на КАКС > 0 за доказване на значима коронарна стеноза са съответно 97% и 39%. Пациентите с КАКС = 0 са по-млади, сигнификантно по-често са жени и са с по-ниска честота на някои рискови фактори като артериална хипертония, диабет, тютюнопушене и метаболитен синдром. Липсата на коронарен калций се асоциира със значимо по-висока честота на ниска претест вероятност за оИБС (73,4% спрямо 23,2%, $p < 0,001$). В групата с КАКС = 0 липсват лица с висока претест вероятност, докато 16,2% от болните с КАКС > 0 са с висок риск за оИБС. Честотата на необструктивна и обструктивна коронарна болест е 5,5% и 0,9% при болните с КАКС = 0, и съответно 46,5% и 30,3% при пациентите КАКС > 0 ($p < 0,001$). Анализът на клиничната характеристика на 7-те болни с КАКС = 0 и ангиографски данни за коронарна атеросклероза показва, че те са преобладаващо млади мъже с висока честота на някои от класическите рискови фактори като дислипидемия, тютюнопушене и фамилна анамнеза за ранна ИБС. **Заключение.** При стабилни симптомни болни с ниска до умерена претест вероятност и без известна ИБС КАКС = 0 има отлична негативна предсказваща стойност за отхвърляне наличието на оИБС, докато КАКС > 0 има много висока чувствителност за предсказване наличието на значима коронарна стеноза. Необходимо е специално внимание, когато се касае за млади мъже с гръдна болка, тъй като при тях липсата на коронарен калций не може напълно да се изключи наличието на оИБС.

Ключови думи:

исхемична болест на сърцето, коронарен артериален калциев скор, компютърнотомографска коронарна ангиография

Адрес

за кореспонденция:

Доц. д-р Атанас Ангелов, д.м., Първа кардиологична клиника, МБАЛ „Св. Марина“, бул. „Хр. Смирненски“ № 1, 9010 Варна, тел. 052 978307, e-mail: angelov_atanas@abv.bg

Summary.

The clinical implication of the absence of coronary calcification in chest pain patients has been under debate. The aim of the study is to evaluate the clinical characteristics of stable chest pain patients with coronary artery calcium score (CACS) of zero and presence of coronary atherosclerosis on coronary computed tomographic angiography (CCTA). **Methods:** Overall, 208 consecutive stable chest pain patients (57.2% women) without known coronary artery disease (CAD) were scheduled to CACS and CCTA. According to the pretest probability of obstructive CAD (Diamond Forrester Classification – DFC) patients were classified to be at low, intermediate or high risk. Assessment of the coronary arteries by CCTA was performed and obstructive CAD was defined as luminal narrowing of $\geq 50\%$. **Results:** The majority of the patients had low (49.5%) or intermediate (42.8%) pretest probability of CAD. Among the study subjects, CACS = 0 was found in 109 (52.4%) patients. The overall prevalence of non-obstructive and obstructive CAD was 25% and 15%, respectively. The sensitivity of CACS > 0 to predict presence of obstructive CAD is 97% and the specificity is 39%. The negative predictive value of CACS = 0 to exclude obstructive CAD is excellent – 99%. The patients with CACS = 0 were younger, significantly more frequently were women, and had less frequently risk factors such as hypertension, diabetes, smoking and metabolic syndrome. Absence of coronary calcium was associated with significant higher prevalence of low pretest probability (73.4% vs. 23.2%, $p < 0,001$). There were no subjects with high pretest probability among the group with CACS = 0, whereas 16.2% of the subjects with CACS > 0 were at high pretest risk for having obstructive CAD. The prevalence of non-obstructive CAD and obstructive CAD was 5.5% and 0.9% among the patients with CACS = 0, and 46.5% and 30.3% in the CACS > 0 group, respectively ($p < 0,001$). The clinical features of seven patients with CACS = 0 and presence of coronary atherosclerosis on CCTA showed that these are predominantly young males with higher prevalence of some of the major coronary risk factors, as dyslipidemia, smoking, and family history of premature CAD. **Conclusions:** In stable chest pain patients without known CAD and low to intermediate pretest probability CACS = 0 has an excellent negative predictive value to exclude obstructive CAD, whereas CACS > 0 has a very high sensitivity to predict the presence of obstructive CAD. On the other hand, for young symptomatic males special attention is needed, because the absence of coronary calcification in them is unreliable to exclude significant CAD.

Key words:

coronary artery disease, coronary artery calcium score, coronary computed tomographic angiography

Address

Assoc. Prof. Atanas Angelov, MD, PhD, I Cardiology Clinic, MHAT "Sv. Marina", 1 Smirnenski Blvd, Bg – 9010 Varna,

for correspondence:

tel. 00359 52978307, e-mail: angelov_atanas@abv.bg

Инвазивната коронарна ангиография (ИКА) се приема за златен стандарт в диагностиката на исхемичната болест на сърцето (ИБС). Като недостатъци на метода се обсъждат сравнително високата му цена, инвазивния характер на изследването и макар и невисоката вероятност за различни, обичайно нетежки, усложнения. През последното десетилетие компютърно-томографската коронарна ангиография (КТКА) се наложи като алтернативен неинвазивен образен метод за оценка на атеросклеротичните промени в коронарните артерии [1, 2]. В проучвания, сравняващи находката от КТКА с резултата от ИКА, са установени много висока чувствителност (95-99%) и негативна предсказваща стойност (99-100%) [3, 4, 5]. Методът превъзхожда ЕКГ стрес-теста и стрес-изобразителните техники (стрес-ехокардиография, миокардна перфузионна сцинтиграфия и др.) по отношение на чувствителността и специфичността за доказване на обструктивна ИБС [2].

Определянето на коронарния артериален калциев скор (КАКС) с оглед установяване на наличието на субклинична коронарна атеросклероза и съответно последваща рекласификация на риска при безсимптомни лица има добре утвърдена позиция. Наличието на коронарен артериален калций (КАК) при безсимптомни лица е мощен

прогностичен маркер за бъдещи сърдечно-съдови (СС) събития, докато липсата на КАК се асоциира с много добра прогноза в средносрочен план – честота на големи СС събития под 1% на година [6, 7, 8].

Докато значението на КАКС като скринингов метод може да се смята за общоприето, полемиката относно приложението на метода при симптомни болни с гръдна болка продължава. Според последните американски препоръки за диагностициране и лечение на стабилната коронарна болест установяването на липса на КАК (КАКС = 0) може да изключи наличието на обструктивна ИБС при симптомни пациенти с ниска към интермедиерна претест вероятност (клас II b) [9]. Съответните британски препоръки предлагат определянето на КАКС при болни с ниска претест вероятност, като при КАКС = 0 следва да се търси друга причина за симптоматиката [10]. Същевременно, резултатите от различни студии показват, че липсата на КАК не може напълно да отхвърли наличието на обструктивна ИБС при стабилни болни с висока претест вероятност или пациенти с остро настъпила симптоматика [11, 12, 13]. Според повечето автори КАКС = 0 с много голяма вероятност предполага липса на обструктивна коронарна болест при симптомни болни, но все пак при около 2% такава се установява. Тези пациен-

ти обичайно са на възраст под 50 г. [8, 14, 15]. В едно проучване с 2115 симптомни пациенти без известна ИБС КАКС = 0 е установен при 1255 болни. Само при 8 от тях е установена обструктивна коронарна болест, като 7 са на възраст под 45 г. [16]. В друга по-малка студия с 210 симптомни болни без КАКС също е намерено, че съчетанието КАКС = 0 и обструктивна коронарна болест е много рядко, но когато е налице при 75% от случаите се касае за лица на възраст под 45 г. [17]. Gottlieb и сътр. установяват с ИКА сигнификантна коронарна стеноза дори при 19% от 291 изследвани симптомни болни с КАКС = 0 [11]. Проучването обаче е критикувано за подбора на участниците – предимно мъже с висока претест вероятност за обструктивна ИБС или с остро настъпила (нестабилна) симптоматика [11]. Според препоръките на *Европейското кардиологично дружество* КТКА следва да се има предвид като алтернатива на стрес-изобразителните техники за изключване на обструктивна ИБС при пациенти, попадащи в долния обхват на интермедиерната претест вероятност. Като задължително условие се подчертава изискването, че това важи за болни, при които може да се очаква добро качество на образите. Не се препоръчва определяне на КАКС при симптомни болни с гръдна болка и съмнение за наличие на коронарна болест [2].

Цел

Да се анализира клиничният профил на болни със симптоматика на стабилна гръдна болка и без известна ИБС, при които липсва коронарен артериален калций (КАКС = 0) и са налице ангиографски данни за коронарна атеросклероза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Изследвани са 208 пациенти на средна възраст $57,4 \pm 10,1$ г. със симптоматика на стабилна гръдна болка и без известна ИБС, които са насочени за диагностична КТКА. При всеки участници е определен десетгодишния риск за поява на ИБС с прилагането на Framingham risk score (FRS) [18]. Лицата с десетгодишен риск < 10% са класифицирани като нискорискови, а тези с риск 10-20% и над 20% съответно в категориите интермедиерен и висок риск. Определена е претест вероятността за наличие на обструктивна ИБС по метода на Diamond и Forrester (Diamond Forrester Classification – DFC), който се базира на характеристиката на гръдната болка, пола и възрастта [19]. Според DFC вероятността за наличие на обструктивна ИБС (оИБС) се определя на ниска (< 20%), умерена (20-70%) и висока (> 70%).

Компютърнотомографската коронарна ангиография е проведена с компютърен томограф Siemens Somatom Definition (Dual Source) със следните технически характеристики: ротационно време 330 ms; ефективна изходяща мощност на източниците 350 mА; колимация 2 x 64 x 0,6 mm и волтаж на източниците 120 kV (100 kV при индекс на телесната маса ≤ 25 kg/m²). При всички пациенти преди приложението на контрастното вещество е проведен скан без контрастно вещество за определяне наличието на КАК и количествената му оценка (КАКС). Липса на КАК се дефинира при КАКС = 0. Наличие на КАК се дефинира при КАКС > 0. При количествената оценка на промените в коронарните артерии са дефинирани 3 възможни варианта:

- липса на атеросклеротични плаки (интактен съд);
- необструктивна коронарна болест (наличие на плаки стенозиращи < 50%)
- обструктивна коронарна болест (наличие на значими стенози $\geq 50\%$ от лумена на съответния съд).

РЕЗУЛТАТИ

От изследваните 208 симптомни лица мъжете са 89 (42,8%) на средна възраст $54,7 \pm 10,7$ г., а жените са 119 (57,2%) и с по-висока средна възраст – $59,5 \pm 9,1$ г. ($p = 0,001$). Рисковата характеристика и претест вероятността за наличие на обструктивна ИБС на участниците са представени в табл. 1.

Таблица 1. Рискова характеристика и претест вероятност за наличие на обструктивна ИБС при изследваните лица

Пациенти (бр.)	n = 208
Артериална хипертония (%)	93,8
Тютюнопушене (%)	
– да/бивш пушач	47,6
– не	52,4
Дислипидемия (%)	82,7
Захарен диабет тип 2 (%)	
– да	14,9
– нарушен въглехидратен толеранс	12
– не	73,1
Метаболитен синдром (%)	55,3
Фамилна анамнеза за ранна ИБС (%)	14,9
Десетгодишен риск за изява на ИБС (FRS) (%)	
– нисък	53,4
– интермедиерен	38,9
– висок	7,7
Претест вероятност за наличие на обструктивна ИБС (%)	
– ниска	49,5
– умерена	42,8
– висока	7,7

Липса на КАК е констатирана при 109 (52,4%) от изследваните лица. Проведената КТКА не устано-

вява наличие на стенози в коронарните артерии при 125 (60%) от пациентите. При 52 (25%) от болните е намерена стеноза < 50%, а при 31 (15%) – обструктивна коронарна болест (стеноза \geq 50%). Негативната предсказваща стойност (НПС) на КАКС = 0 за отхвърляне наличието на обструктивна ИБС е 99%, а чувствителността и специфичността на КАКС > 0 за доказване на значима коронарна стеноза са съответно 97% и 39%. Демографската и рисковата характеристика на пациентите без установен КАК (КАКС = 0) и тези с КАК (КАКС > 0) са представени в табл. 2. Пациентите без КАК са по-млади, по-често

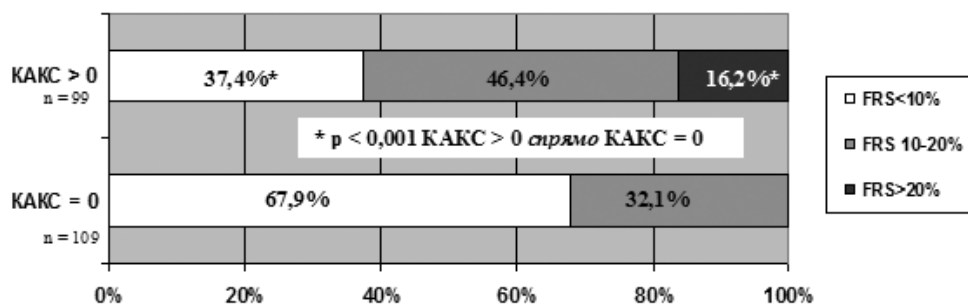
са от женски пол, и са с по-ниска честотата на класическите рискови фактори.

В групата с КАКС = 0 преобладават пациенти с нисък десетгодишен риск за поява на ИБС (FRS < 10%) и липсват лица с висок риск (FRS > 20%) (фиг. 1).

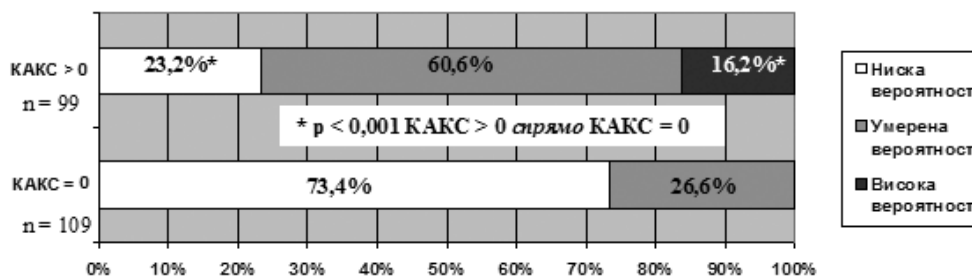
На фиг. 2 е представено разпределението в трите категории на претест вероятността за наличие на обструктивна ИБС (DFC) на пациентите без КАК и тези с КАК > 0. При лицата без КАК преобладават тези с ниска вероятност за наличие на обструктивна коронарна болест и липсват такива с висока вероятност.

Таблица 2. Демографска и рискова характеристика на пациентите с КАКС = 0 и КАКС > 0

	КАКС = 0 n = 109	КАКС > 0 n = 99	p
Възраст (год.)	53,4 \pm 9,5	61,9 \pm 8,7	< 0,001
Пол – мъже/жени (%)	31,2%/68,8%	55,6%/44,4%	< 0,001
Рискови фактори			
– Артериална хипертония (%)	89	99	< 0,001
– Тютюнопушене – да/бивш (%)	45	50,5	0,07
– Дислипидемия (%)	78,9	86,9	0,09
– Захарен диабет (%)	9,2	21,2	0,02
– Фамилна анамнеза за ранна ИБС (%)	16,5	13,1	NS
– Метаболитен синдром (%)	45,9	65,7	< 0,01
– Индекс на телесната маса (kg/m ²)	28,4 \pm 5,2	29,3 \pm 3,9	NS



Фиг. 1. 10-годишен риск за поява на ИБС (FRS) при пациентите с КАКС = 0 и КАКС > 0

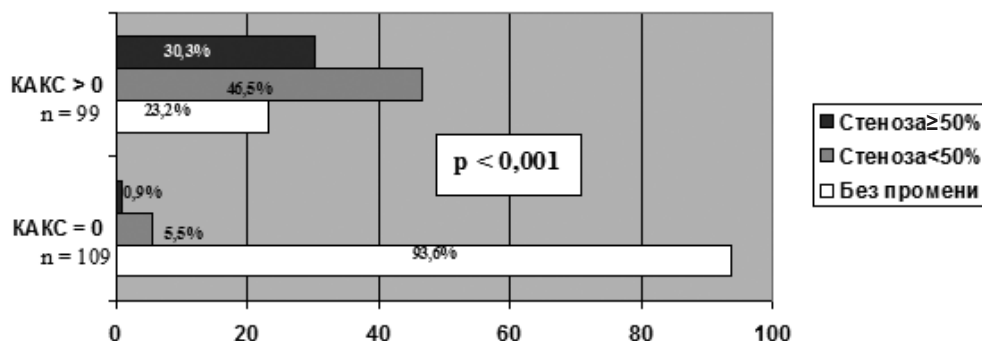


Фиг. 2. Претест вероятност за наличие на обструктивна ИБС (DFC) при пациентите с КАКС = 0 и КАКС > 0

На фиг. 3 е представена честотата на установената чрез КТКА необструктивна и обструктивна коронарна болест при пациентите с КАКС = 0 и КАКС > 0.

В табл. 3 е представена ангиографската находка от КТКА в зависимост от наличието на КАКС при

двата пола. Липсата на КАКС при жени се асоциира с липса на обструктивна коронарна болест, но при мъже не изключва напълно наличието на значима коронарна стеноза. При мъжете с КАКС > 0 по-често е установена обструктивна коронарна болест в сравнение с жените.



Фиг. 3. Честота на необструктивна и обструктивна коронарна болест при пациентите с КАКС = 0 и КАКС > 0

Таблица 3. Ангиографска находка (КТКА) в зависимост от наличието на КАК и пола на пациентите

КТКА	КАКС = 0 n = 109		p	КАКС > 0 n = 99		p
	Жени n = 75	Мъже n = 34		Жени n = 44	Мъже n = 55	
Интактни съдове	98,7%	82,4%	< 0,01	25%	21,8%	0,05
Необструктивна ИБС	1,3%	14,7%		54,5%	40%	
Обструктивна ИБС		2,9%		20,5%	38,2%	

Пациентите с КАКС = 0 и ангиографски данни за коронарна атеросклероза (необструктивна и обструктивна) са само 7. Макар че тези болни са с ниска до умерена претест вероятност за наличие на обструктивна ИБС и нисък или интермедиерен десетгодишен риск за ИБС (FRS), при тях прави впечатление високата честота на някои от класическите рискови фактори. Пациентите са преобладаващо мъже на средна възраст около 45 години (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика на пациентите с КАКС = 0 и данни за необструктивна и обструктивна коронарна болест (n = 7)

	n (%)
Средна възраст (год.)	45,9 ± 11,5
Мъжки пол	6 (86%)
Рискови фактори	
– дислипидемия	7 (100%)
– тютюнопушене – да/бивш	6 (86%)
– фамилна анамнеза за ранна ИБС	2 (28%)
Десетгодишен риск за ИБС (FRS)	
– нисък	3 (43%)
– интермедиерен	4 (57%)
Претест вероятност за наличие на обструктивна ИБС (DFC)	
– ниска	5 (72%)
– умерена	2 (28%)

Останалите класически рискови фактори (артериална хипертония, захарен диабет и метаболитен синдром) имат подобна или дори по-ниска честотата от тази в цялата изследвана група. Поради малкия брой болни (n = 7) с КАКС = 0 и наличие на ангиографски данни за коронарна атеросклероза не е направен статистически анализ. Посочените резултати разкриват само определена тенденция, която може да достигне статистическа значимост при по-голям брой участници. Единственият пациент с КАКС = 0 и наличие на обструктивна коронарна болест е мъж на 40 години. Той е пушач с артериална хипертония и дислипидемия. Определената претест вероятност за наличие на обструктивна коронарна болест е умерена, а десетгодишният му риск за поява на ИБС (FRS) е нисък (< 10%). Наличието на значима стеноза е потвърдено с ИКА. Проведена е ангиопластика с имплантиране на интракоронарен стент.

ОБСЪЖДАНЕ

В своя метаанализ за значението на КАКС = 0 като предиктор на СС събития Sarvag и сътр. об-

съждат стойността на този рисков маркер при безсимптомни лица и при симптомни пациенти [8]. Анализирани са седем клинични проучвания с общо 3924 пациенти с гръдна болка. Честотата на КАКС = 0 е по-ниска (23%) в сравнение с тази при безсимптомните лица (40%). При проследяване симптомните пациенти без КАКС имат сигнификантно по-ниска честотата на СС събития в сравнение с тези с наличен КАКС (1,8% спрямо 8,99%). Според авторите, макар че КАКС = 0 при симптомни лица означава нисък риск, са необходими още данни, които по-точно да посочат мястото на КАКС теста в диагностичния алгоритъм при тези болни [8]. Наблюдаваната в нашето изследване сравнително висока честота на КАКС = 0 (52,4%) може да се обясни с по-високия относителен дял на жените и преобладаването на лица с ниска и умерена претест вероятност за обструктивна ИБС.

В нашето проучване чувствителността на КАКС > 0 за предсказване наличието на значима коронарна болест е 97%, а НПС за КАКС = 0 е 99%. Един анализ на много малки и големи проучвания установява, че чувствителността на КАКС > 0 варира от 70 до 100%. Специфичността е винаги ниска във всички проучвания – средно 42%, като този резултат е много близък до намерената от нас стойност (39%) [20]. Ако се разгледат данните само на най-големите проучвания чувствителността на КАКС > 0 е от 96 до 100% (в нашето изследване 97%), а специфичността е от 30 до 58% (при нас 39%). Наблюдаваната НПС в тези студии е между 90 и 98% [15, 16, 21, 22, 23].

От особено значение при интерпретацията на КАКС = 0 при симптомни болни са техният СС риск и претест вероятността за наличие на обструктивна ИБС [24]. При симптомни пациенти с висок риск (според FRS) и/или висока претест вероятност за обструктивна ИБС КАКС = 0 е много слаб предиктор по отношение прогнозата и липсата на обструктивна коронарна болест [20]. В проучването CORE 64, където болните с ниска претест вероятност са само 5%, а една част от пациентите са и с остро настъпила симптоматика, при 19% от пациентите с КАКС = 0 е установена обструктивна ИБС [11]. Данните от друго проучване са в обратна посока. При пациенти само с остро настъпила симптоматика и нисък към интермедиерен риск е установена висока честота на липса на КАКС (59%). Проведената ИКА констатира ниска честота (1,5%) на значима коронарна болест при лицата с КАКС = 0 и определената НПС за КАКС = 0 е 99% [25]. Една британска студия, включваща 186 нискорискови болни с гръдна болка, установява подобни на нашите резултати [26]. При 50% от изследваните е намерен КАКС = 0. От тях с необструктивна коронарна болест са 16,5% и

само един болен (1,1%) е със значима коронарна стеноза [26]. В друга студия с 206 симптомни пациенти с умерена претест вероятност за наличие на обструктивна ИБС при всеки втори участник (48%) не е установен КАКС [27]. Само при един от тях проведената позитрон-емисионна томография дава данни за индуцирана миокардна исхемия. Липсата на КАКС (КАКС = 0) се оказва най-мощният независим предиктор за нормална находка при позитрон-емисионната томография [27]. В популация, където преобладават болни с интермедиерен риск (проучването CONFIRM), стеноза $\geq 50\%$ е намерена при 3,5% от лицата с КАКС = 0, а при други 13% са налице данни за необструктивна коронарна болест [28]. Профилът на участниците в проучването на Kim и сътр. е подобен на този в нашето изследване. Установената честота на необструктивна и обструктивна ИБС сред лицата с КАКС = 0 е 9,7% и съответно 4,3% [29]. Последните две студии се считат за по-репрезентативни, тъй като изследваните пациенти имат сходна характеристика с тази на популацията болни с гръдна болка от реалната клинична практика [20].

Изследваната от нас група е преобладаващо нискорискова (FRS) и обичайно с ниска претест вероятност за обструктивна ИБС (DFC). Това вероятно обяснява и сравнително ниската честота на необструктивна (5,5%) и обструктивна (0,9%) коронарна болест при пациентите с КАКС = 0. Лицата с КАКС = 0 са по-често жени, с по-ниска средна възраст и по-ниска честотата на повечето от класическите рискови фактори. Липсват пациенти с висок десетгодишен риск за ИБС сред участниците с КАКС = 0. Kim и сътр. също констатират подобни различия в характеристиката на болните с КАКС = 0 и КАКС > 0 [29]. В проучването CONFIRM всички класически рискови фактори, освен тютюнопушенето, също са с по-висока честота при пациентите с КАКС > 0 [28]. Освен по-малко рискови фактори, пациентите с КАКС = 0 от нашето изследване са обичайно и с ниска претест вероятност за наличие на обструктивна ИБС (73,4%), като сред тях няма нито един болен с висока вероятност. Подобни са резултатите от проучването CONFIRM, където определената претест вероятност при лицата с КАКС > 0 е сигнификантно по-висока в сравнение с тази на участниците с КАКС = 0 [28].

Много автори подчертават значението на пола при интерпретацията на КАКС = 0 при симптомни пациенти. Сред изследваните от нас жени с КАКС = 0 необструктивна ИБС е установена само при 1,3%, а при мъжете с КАКС = 0 съответно при 14,7% ($p < 0,01$). Честотата на обструктивна коронарна болест при мъжете с КАКС = 0 е 2,9%. Няма пациенти от женски пол с КАКС = 0 и данни за обструктивна

ИБС. Подобни различия между двата пола при пациентите с КАКС = 0 се наблюдават и в други студии [13, 29, 30]. Kim и сътр. също установяват по-висока честота на необструктивна коронарна болест при мъжете с КАКС = 0 (17,8% спрямо 10,7%, $p = 0,005$) [29]. Честотата на обструктивна ИБС е също по-висока при пациентите от мъжки пол с КАКС = 0 (7,4% спрямо 2,0%, $p < 0,0001$). По отношение на класическите рискови фактори, с изключение на тютюнопушенето, и характеристиката на гръдната болка не е намерена разлика между пациентите от двата пола с КАКС = 0 и обструктивна ИБС [29]. Различното значение на КАКС = 0 при мъже и жени се обяснява с някои разлики в патофизиологията на атеросклеротичния процес при двата пола. Допуска се ролята на хормонални фактори, фактори на имунитета и небιологични фактори като тютюнопушенето [29, 31].

Много изследователи анализират клиничната характеристика на пациентите с обструктивна ИБС и КАКС = 0. Младата възраст и тютюнопушенето се считат за важни предиктори за наличие на значима коронарна болест при липса на КАК [32]. Според проучването CONFIRM независими предиктори за наличие на стеноза $\geq 50\%$ при КАКС = 0 са по-високата възраст, мъжкият пол, фамилната анамнеза за ранна ИБС и тютюнопушенето [28]. Според други автори пациентите с обструктивна ИБС и КАКС = 0 са обичайно по-млади и по-често с остро настъпила симптоматика [12, 33]. Многофакторният анализ в студията на Kim и сътр. намира мъжкия пол, захарния диабет и наличието на типична ангина пекторис за независими предиктори за наличие на обструктивна ИБС при КАКС = 0. Установена е и не-сигнификатна тенденция за тютюнопушенето като предиктор [29].

В нашето проучване броят на пациентите с КАКС = 0 и данни за необструктивна и обструктивна коронарна болест е малък ($n = 7$). Това не позволява статистически анализ, но е направен опит да се очертае профилът на пациента с КАКС = 0 и ангиографски данни за коронарна атеросклероза. Това е мъж на възраст около 45 г. с дислипидемия, бивш или настоящ пушач, който има фамилна анамнеза за ранна ИБС по-често от обичайното. Претест вероятността за обструктивна ИБС е по-често умерена. Единственият пациент с КАКС = 0 и обструктивна ИБС е мъж на 40 год., който е пушач с дислипидемия и артериална хипертония. Поради младата му възраст определеният десетгодишен риск за ИБС (FRS) е нисък. Претест вероятността за наличие на обструктивна коронарна болест е умерена.

Нашите резултати са в унисон с констатираното и от други автори. Липсата на КАК следва предпазливо и с внимание да се използва за изключване

наличието на обструктивна ИБС при млади пациенти на възраст < 45 (50) год. със стабилна симптоматика, особено ако са мъже [8, 14, 17]. При стабилни болни с гръдна болка с ниска до умерена претест вероятност, каквато е и изследваната от нас популация, КАКС = 0 има висока негативна предсказваща стойност за изключване на обструктивна коронарна болест. Повишено внимание е необходимо обаче при описаната подгрупа пациенти от мъжки пол [8, 20]. При пациенти с висока претест вероятност за обструктивна ИБС и/или акутна симптоматика КАКС = 0 има значително по-ниска негативна предсказваща стойност за отхвърляне наличието на обструктивна ИБС [20, 34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При болни със стабилна симптоматика на гръдна болка, без известна ИБС и с ниска до умерена претест вероятност определянето на КАКС е с много висока негативна предсказваща стойност за изключване на обструктивна ИБС (при КАКС = 0) и с много висока чувствителност за установяване на значима коронарна болест (при КАКС > 0). Повишено внимание е необходимо при млади симптомни лица от мъжки пол, особено ако са с обременена рискова характеристика включително с фамилна анамнеза за ранна ИБС, тъй като при тях липсата на КАК не може да изключи напълно наличието на обструктивна ИБС.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Mhari, D. et DE. Newby. Coronary CT angiography as a diagnostic and prognostic tool: perspectives from the SCOT-HEART Trial. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 18. doi:10.1007/s11886-015-0695-4.
2. Montalescot, G. et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
3. Budoff, MJ. et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 1724-1732.
4. Meijboom, WB. et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2135-2144.
5. Paech, DC. et AR. Weston. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 32.
6. Detrano, R. et al. Coronary Calcium as a predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336-1345.

7. Blaha, MJ. et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 692-700.
8. Sarwar, A. et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 675-688.
9. Fihn, SD. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. CG95. London: NICE, 2010. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95>.
11. Gottlieb, I. et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 627-634.
12. Henneman, MM. et al. Noninvasive evaluation with multislice computed tomography in suspected acute coronary syndrome: plaque morphology on multislice computed tomography versus coronary calcium score. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 216-222.
13. Sosnowski, M. et al. Negative calcium score and the presence of obstructive coronary lesions in patients with intermediate CAD probability. *Int J Cardiol* 2011; 148: e16-e18.
14. Akram, K. et S. Mehra. Prevalence and Significance of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Zero Coronary Artery Calcium Score. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2010; 3: 350-354.
15. Haberl, R. et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 451-457.
16. Knez, A. et al. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2115 symptomatic patients. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1150-1152.
17. Akram, K. et al. Influence of symptomatic status on the prevalence of obstructive coronary artery disease in patients with zero calcium score. *Atherosclerosis* 2009; 203: 533-537.
18. Redberg, RF. et al. ACCF/AHA 2009 Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease). *Circulation* 2009; 120: 1296-1336.
19. Diamond, FA. et JS. Forrester. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-1358.
20. Tota-Maharaj, R. et al. Utility of coronary artery calcium scoring in the evaluation of patients with chest pain. *Crit Pathways in Cardiol* 2012; 11: 99-106.
21. Becker, A. et al. Multislice computed tomography for determination of coronary artery disease in a symptomatic patient population. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 361-367.
22. Budoff, MJ. et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002; 105: 1791-1796.
23. Budoff, MJ. et al. Electron beam tomography and angiography: sex differences. *Am Heart J* 2002; 143: 877-882.
24. Blaha, MJ. et al. Understanding the utility of zero coronary calcium as a prognostic test. A Bayesian approach. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 253-256.
25. Fernandez-Friera, L. et al. Diagnostic value of coronary artery calcium scoring in low-intermediate risk patients evaluated in the emergency department for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011; 107: 17-23.
26. Abdool, MA. et al. A UK cardiac centre experience of low-risk, stable chest pain patients with calcium score of zero. *Br J Cardiol* 2014; 21: 78.
27. Esteves, FP. et al. Absent coronary artery calcium excludes inducible myocardial ischemia on computed tomography/positron emission tomography. *Int J Cardiol* 2011; 147: 424-427.
28. Villines, TC. et al. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography. Results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2533-2540.
29. Kim, YJ. et al. Meaning of zero coronary calcium score in symptomatic patients referred for coronary computed tomographic angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 776-785.
30. Morita, H. et al. Prevalence of computed tomographic angiography-verified high-risk plaques and significant luminal stenosis in patients with zero coronary calcium score. *Int J Cardiol* 2012; 158: 272-278.
31. Vaccarino, V. Ischemic heart disease in women: many questions, few facts. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 111-115.
32. Schermund, A. et al. A comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation* 1997; 96: 1461-1469.
33. Marwan, M. et al. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009; 95: 1056-1060.
34. Greenland, P. et R. Bonow. How low-risk is a coronary calcium score of zero? The importance of conditional probability. *Circulation* 2008; 117: 1627-1629.
35. Perrone-Filardi, P. et al. Coronary computed tomography: current role and future perspectives for cardiovascular risk stratification. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 453-458.

ТРАНСКАТЕТЪРНО ЗАТВАРЯНЕ НА МЕЖДУПРЕДСЪРДЕН ДЕФЕКТ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

*А. Кънева-Ненчева¹, Л. Димитров¹, Е. Левунлиева¹, К. Каракашева¹, И. Велковски¹, М. Цонзарова¹,
А. Александров⁴, П. Митев², Л. Бояджиев³, Ц. Кътова⁴ и Н. Гочева⁴*

¹Клиника по детска кардиология, ²Отделение по хирургия на вродени сърдечни малформации,

³Клиника по сърдечна хирургия, ⁴Клиника по кардиология

МБАЛ Национална кардиологична болница – София

TRANSCATHETER CLOSURE OF ATRIAL SEPTAL DEFECT IN ADULT PATIENTS

*A. Kaneva-Nencheva¹, L. Dimitrov¹, E. Levunlieva¹, K. Karakasheva¹, I. Velkovski¹, M. Tzonzarova¹,
A. Alexandrov⁴, P. Mitev², L. Bojadjev³, C. Katova⁴, N. Gocheva⁴*

¹Clinic of Pediatric Cardiology, ²Department of Pediatric Cardiac Surgery,

³Clinic of Cardiac Surgery, ⁴Clinic of Cardiology

MBAL National Heart Hospital, Sofia

Резюме. Проучени са резултатите от транскатетърно затваряне на междупредсърден дефект (МПД) при 56 пациенти на средна възраст $39 \pm 14,6$ год. за периода 3.2002-12.2016 с амплацер оклудер (46 сл.); фигула оклудер (8 сл.) и цера оклудер (2 сл.). Наблюдавани са 4 големи усложнения (смърт от неразпознат ретроперитонеален хематом; белодробен едем при пациент на хроничен диализ и 2 емболизации на дивайса, наложили оперативно отстраняване) и 7 малки усложнения (2 транскатетърно извадени емболизирани дивайса, кървене от гастроинтестиналния тракт, малък перикарден излив и в 3 случая пристъпи на предсърдно трептене/мъждене след процедурата). Анализът показва значително по-висока честота на съпътстващи заболявания и аритмии при пациенти над 40-годишна възраст. В хода на проследяването $2,9 \pm 3,3$ год. в 90% от случаите настъпва нормализиране на размерите на дясна камера и отношението дясна-лява камера. Транскатетърното затваряне на МПД е ефективна и сравнително безопасна процедура при възрастни при прецизен подбор на пациентите.

Ключови думи: междупредсърден дефект, транскатетърно затваряне, устройство на Амплацер, устройство Фигула, усложнения

Адрес Д-р Анна Кънева-Ненчева, НКБ, Клиника по детска кардиология, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София,

за кореспонденция: тел.: 02 9217101 и +359 887982334, e-mail: kaneva_anna@abv.bg

Abstract. The results of transcatheter closure of atrial septal defect in 56 patients, mean age 39 ± 14.6 (18.4-69) years between March 2002 – December 2016, with Amplatzer septal occluder (46), Figula flex occluder (8) and Cera septal occluder (2) are assessed. Four major complications (1 lethal outcome due to unrecognized retroperitoneal haematoma; 2 embolizations with surgical removal and 1 acute pulmonary edema in patient on haemodialysis) and 7 minor complications (2 percutaneously retrieved devices, gastrointestinal bleeding, small pericardial effusion and 3 postprocedural atrial fibrillations) were observed. The analysis reveals higher concomitant diseases and arrhythmias in the patients above 40 years of age. There is normalization of the right ventricular dimensions in 90% of patients during the follow-up period, mean 2.9 ± 3.3 years. Transcatheter ASD closure is effective and relatively safe procedure in adults with precise patients' selection.

Key words: atrial septal defect, device closure, Amplatzer device, Occlutech device, complications

Address Anna Kaneva-Nencheva, MD, National Heart Hospital, Department of Pediatric Cardiology, 65 Konyovitsa St.,

for correspondence: Bg – 1309 Sofia, tel.: +359 2 9217101 and +359 887982334, e-mail: kaneva_anna@abv.bg

Междупредсърдният дефект (МПД) е третата по честота вродена сърдечна малформация (ВСМ) при деца [10] с честота 1,6‰ живородени и 97% вероятност за преживяване до възрастни [21, 32]. При около 3/4 от случаите дефектът е разположен във вторичната преграда (МПД-II). Заболяването протича най-често асимптомно в детската възраст, но хроничното диастолично деснокамерно обременяване при възрастни е причина за развитие на сърдечна недостатъчност (СН), белодробна хипертония (БХ), аритмии, тромбоемболични усложнения [24, 26]. Успешното затваряне на МПД-II със съвременните устройства за транскатетърно затваряне правят неоперативното лечение метод на избор както при деца [14], така и при възрастни [6].

Възрастните с МПД-II са хетерогенна група – от 18-годишни юноши до пациенти над 80-годишна възраст. Клиничната изява е разнообразна – от напълно асимптомни до пациенти с разгърната СН, БХ с развитие на белодробна обструктивна съдова болест (БОСБ) или предсърдни аритмии. При част от тях намирането на МПД-II е случайна (изненадваща) находка. Във всеки случай трябва да се реши дали, кога и как да се затвори дефектът, как да се извърши проследяването, каква е еволюцията след затварянето.

Целта на настоящото проучване е да се оценят резултатите от транскатетърно затваряне на МПД при възрастни и до каква степен напредналата възраст повлиява резултата от процедурата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

За периода 3.2002-12.2016 г. транскатетърно затваряне на МПД-II е предприето при 56 възрастни на средна възраст $39 \pm 14,6$ год. (18,4-69 год). Диагнозата е поставена клинично и потвърдена ехокардиографски (ЕхоКГ) и при интракардиалното изследване (ИКИ). Демографска характеристика и клинична находка на групата (табл. 1).

Описание на устройствата за транскатетърно затваряне на МПД-II

Amplatzer™ Septal Occluder (St. Jude Medical) – амплацер септален оклудер (АСО) (фиг. 1) е устройство, изградено от нитинол (сплав на никел и титаний). Жички с дебелина 0,004-0,005 инча са здраво втъкани в два плоски диска, свързани помежду си с 4 mm свързваща част (талиа), която определя размера на устройството. АСО се предлага в размери от 4 до 40 mm (25 размера). За дивайсите с размер 4-10 mm левопредсърдният диск е с 12 mm, а деснопредсърдния с 8 mm по-широк от свързващата част.

За дивайсите с размер 11-40 mm, тези стойности са съответно 14 и 10 mm. Устройството е запълнено с полиестерни патчове за повишаване на тромбогенността. Чрез микровинт, разположен на десния диск, устройството се свързва с освобождаващ кабел. Въвеждането на устройството се извършва по дълъг кожух с размер от 6 до 12 F.

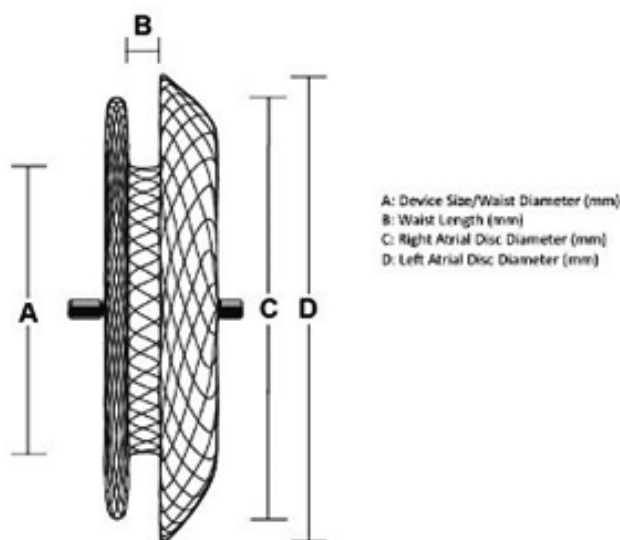
Таблица 1. Демографска характеристика, клинична изява и изходни неинвазивни изследвания на 56 възрастни с транскатетърно затваряне на МПД-II

Показател	Брой	% (от-до)
Пол		
• Мъже	19	34
• Жени	37	66
Средна възраст (год.)	$39 \pm 14,6$	(18,4-69)
Изолирана лезия	29	52
Съпътстващи заболявания*	26	46
• Съпътстващи сърдечни	24	42
– ВСМ	9**	16
– артериална хипертония	12	32
– ритъмни нарушения	8	21,4
• Предсърдно трептене/мъждене	6	14,2
• Съпътстващи извънсърдечни	11	19
– затлъстяване	4	
– захарен диабет	2	
– ХОББ	2	
– ДЦП	1	
– мозъчен тумор	1	
– ХБН	1	
– холецистит	1	
– гастрит	1	
– дислипидемия	1	
– подагра	1	
– синдром на Turner	1	
– спленектомия	1	
Симптоми		
• асимптомни	20	35
• симптоматични	36	65
– лесна умора	31	
– сърцебиене	23	
– задух	19	
– гръдна болка	10	
Функционален клас		
• I	35	62
• II	20	36
• III	1	2
ЕКГ		
• Частичен ДББ	31	55
• Без обременяване	25	45
Ехокардиография		
• Индекс ДК/ЛК	$0,91 \pm 0,2$	
• Абнормно септално движение	55	97
• Аневризма на септума	21	39
• Размер на МПД -ТТЕ(мм)	$18,6 \pm 4$	(10-29)

*При пациентите са наблюдавани повече от едно сърдечно/извънсърдечно заболяване

**Един пациент след операция за МПД

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест, ДЦП – детска церебрална парализа, ХБН – хронична бъбречна недостатъчност, ДК – дясна камера, ЛК – лява камера



Фиг. 1. Амплацер септален оклудер

Occlutech Figulla[®] Flex II (Occlutech GmbH, Jena, Germany) – *фигула флекс оклудер* (ФФО) е подобен на АСО със структурни модификации (фиг. 2). Изграден е от единствена по-дебела нитинолова нишка (0,082-0,186 инча) с намаляване на количеството на материала върху левия диск, който е с гладка повърхност. Заклучващ се шарнирен механизъм възпрепятства преждевременното освобождаване на устройството, осигурява гъвкава връзка между десния диск и въвеждащия кабел и позволява ангулиране на системата до 50° с оглед оптимално подравняване на дивайса по оста на предсърдната преграда без напрежение върху системата. ФФО се предлага в размер от 6 до 40 mm, 15 устройства с разлика в размерите 3 mm и изисква по-голяма въвеждаща система (7-14 F).



Фиг. 2. Фигула флекс оклудер

Cera septal occluder (Lifetech Scientific Corporation, Shenzhen Peoples's Republic of China) – *цера септален оклудер* (ЦСО) (фиг. 3) е с дизайн, подобен на АСО, като нитиноловата жичка е покрита с титаниев нитрид с цел преодоляване на въздействието на никеловите йони, ускоряване на разрастването на ендотелна тъкан и намаляване на тромботичните усложнения. Устройството се предлага в 19 размера от 6 до 42 mm и се имплантира по въвеждаща система 7-14 F.

И трите устройства позволяват многократни манипулации с прибиране и репозициониране на дисковете преди освобождаване от въвеждащия кабел.



Фиг. 3. Цера септален оклудер

Протокол за процедурата

Решение за транскатетърно затваряне на МПД се взема при пациенти с подписано информирано съгласие и доказан от клиничното и от ЕхоКГ изследване МПД-II със значимо диастолно обременяване на дясна камера (ДК) с очаквано отношение на белодробен (Qp) към системен (Qs) кръвоток над 1,5; размер на дефекта от транссторакална ЕхоКГ (ТТЕ) под 35 mm, стабилни ръбове към кръста на сърцето, празните вени и задна стена над 5 (7) mm и размер на предсърдието, достатъчен да поеме планираното устройство.

Противопоказания за интервенционална процедура са МПД, разположен извън фоса овале (тип примум или синус венозус), наличие на частично аномално вливане на белодробни вени, предстояща сърдечна операция, намерена при интракардиалното изследване БХ с белодробна съдова резистентност (БСР) над 7 UE, декомпенсирана СН или пресен миокарден инфаркт. Общите противопоказания са системна инфекция или сепсис, нарушения в кръвосъсирването, противопоказания за приемане на аспирин, противопоказания за трансезофагеална ЕхоКГ (ТЕЕ), наличие на интракардиални тромби.

Процедурата се извършва под обща венозна анестезия с апаратна вентилация или локална

анестезия с дълбоко седирание. Пациентите получават по 100 UE хепарин (максимална доза 5000 UE).

Диагностиката включва пълно хемодинамично изследване с изчисляване на Qp/Qs, измерване на налягане в белодробна артерия (БА) и оценка на БСР. При стойност над 7 UE се извършват проби за белодробна съдова реактивност (100% кислород и/или инхалаторен азотен окис) и при персистиране на БСР над 6 UE процедурата се отменя. При мъжете над 40-годишна възраст се извършва коронарография, като при данни за значима стеноза с необходимост от коронарна интервенция процедурата се отменя. Оценка на левокамерна функция се прави при възрастни над 60 години с поставяне на втори катетър във феморална вена и временна балонна оклузия на МПД за 10 минути при измерване на пулмокапиллярно налягане (ПКН). При повишаване на ПКН над 18 mm Hg или с над 5 mm Hg от изходните стойности процедурата се отлага. Пациентът се кондиционира за 48-72 часа с диуретик и кардиотоник, след което хемодинамичното изследване се повтаря. При персистиране на данни за нарушена ЛК диастолна функция процедурата се отменя.

Детайлна анатомична оценка на дефекта се извършва с ТЕЕ. Оценяват се размерите, ръбовете към празните вени, аортата и кръста на сърцето. Незадължителна част от процедурата са ангиокардиография (АКГ) от дясна горна белодробна вена в 4-кухинна проекция и балонно оразмеряване на дефекта.

Размерът на устройството се определя от разтегнатия диаметър на МПД при оразмеряване с балон (измерване на получената „талиа“ от АКГ), максималните размери на дефекта от ТЕЕ с цветен доплер или измерване размера на балона с ТЕЕ при прекъсване на кръвотока през МПД. Подбира се устройство равно или с 2 до 4 mm по-голямо от максималния определен диаметър.

По твърд 260 cm водач, поставен в белодробна вена, се въвежда дългият кожух и по него след изваждане на дилататора се въвежда и водачът на избраното устройство. Дългият кожух се позиционира в кухината на лявото предсърдие и след това внимателно се освобождава левият диск и част от талията, след което под рентгенов и ТЕЕ контрол дивайсът се придвижва до предсърдната преграда, като след отдръпване на дългия кожух назад се освобождава десният диск. Извършва се тест за стабилност на дивайса с внимателно придърпване напред-назад (проба на Минесота). След верифициране на позицията на дисковете от двете страни на преградата, оценка на остатъчен шънт и изключване на новопоявила се атриовентрикулна недостатъчност или друга ятрогенна дивайсът се освобождава от въвеждащия кабел. С АКГ в лява коса проекция се заснема позицията на освободеното устройство. 24-часовата антибиотична профилактика с цефалоспорин III генерация се извършва в хода на процедурата и в 2

последващи приема. Нискомолекулен хепарин се прилага 4 часа след процедурата. В първия месец след имплантацията антиагрегантната терапия продължава с аспирин и клопидогрел и до 6-ия месец с аспирин. Пациентът се изписва на 2-рия ден след процедурата след контролни рентген, ЕКГ и ТТЕ. Контролен преглед с ЕхоКГ се извършва на 1-вия, 6-ия, 12-ия месец и ежегодно след това.

Ефективността е оценена по процедурния успех, а безопасността – по настъпилите усложнения, разделени на големи (смърт, емболизация с последваща операция или животозастрашаващи хемодинамични нарушения) и малки (събития преодолени интервенционално или с медикаментозно лечение). Усложненията са ранни – в хода на процедурата или до изписването, и късни – след изписването от болницата.

Статистическата обработка на данните е направена с програмата SPSS 19.0. Параметричните данни са представени като средна стойност и стандартно отклонение, непараметричните като относителен дял. Сравнението на параметричните данните е извършено с вариационен анализ, на непараметричните с тест χ^2 . Статистическа достоверност е приемана при $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Процедурата е извършена под обща анестезия с апаратна вентилация при 39 и с дълбоко седирание при 17 случая при рентгеново време 11 ± 9 (3-42) min. Хемодинамичната оценка потвърждава значимост на ляво-десния шънт с Qp/Qs $2,2 \pm 1$ (1,2-4,2). Коронарография е направена при 14 и изследване на левокамерната функция при временна балонна оклузия на МПД в 6 случая – 5 на възраст над 60 год. и 1 с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на хемодиализа с тежка артериална хипертония (АХ). Оценка на белодробна съдова реактивност е извършена при млада жена на 21 година, родена с IV степен недоносеност и с детска церебрална парализа (ДЦП), с изходните данни за значим ляво-десен шънт Qp/Qs 2,2 и БСР 8 UE. Получените резултати от диагностичните тестове не са причина за отмяна или отлагане на процедурата при нито един от пациентите. Размерът на МПД от ТЕЕ е $20,6 \pm 5$ (10-29) mm, като в 7 случая е намерен и допълнителен втори по-малък дефект, а в 23 случая – аневризмална формация на септума. Балонно оразмеряване на дефекта е извършено при 21 случая (37,5%), като след 2010 г. изборът на устройство е правен по данните от ТЕЕ. Използвани са АСО – 46 случая, ФФО – 8, и ЦСО – 2 случая с размер $23 \pm 5,7$ (10-34) mm. Имплантация и освобождаване на устройството е извършено при 54 пациенти (96,6%). При двама – младеж на 19 и жена на 52 години, не е възможно стабилизиране на дивайса, той е изваден и пациентите са насочени за

оперативно лечение. При останалите устройството е освободено след потвърждаване на стабилността с проба на Минесота.

Усложнения са наблюдавани при 11 случая (20%), от които големи при 4 (7%) и малки в 7 случая (13%). Усложненията са ранни при 12 случая и късни при двама. Големи усложнения са наблюдавани в 4 случая – 3 ранни и 1 късен. Фатален изход от неразпознат ретроперитонеален хематом настъпва на 5-ия ден след успешно транскатетърно затваряне на МПД при жена на 69 год. с късно установен МПД със съпътстващи АХ, пристъпи от предсърдно мъждене (ПМ) и данни за умерена митрална и трикуспидална недостатъчност. Диагностичното уточняване с временна оклузия на дефекта за оценка на ЛК диастолна функция е извършено след затруднен феморален достъп. Намерен е значим шънт, лекостепенна БХ и липса на значима левокамерна диастолна дисфункция, след което дефектът е успешно затворен с АСО 20 mm без процедурни усложнения. Във връзка с болки в корема са проведени консултации със съдов хирург, при които не е открита патологична находка. Приложена е тройна антиагрегантна терапия и антикоагулант в терапевтична доза. На шестия ден след процедурата пациентката умира с картина на хеморагичен шок. Патологоанатомично е установен масивен ретроперитонеален хематом от перфорирала лява феморална артерия. Имплантираният дивайс е на място на предсърдната преграда с белези на начална ендотелизация.

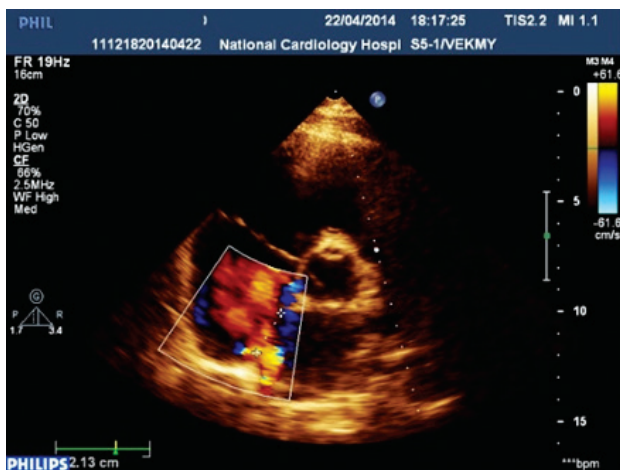
Пациент на 39 години с ХБН на хемодиализа прави остър белодобен оток след имплантацията на АСО 18 mm. Болният развива остра бъбречна недостатъчност след травматична руптура на уретрата и пикочния мехур при автомобилна катастрофа на 29-годишна възраст, не възстановява бъбречната функция и е на диализно лечение – 3 процедури (12 часа седмично). От същия период е с тежка АХ с незадоволителен контрол въпреки петорна антихипертензивна терапия. През последните 5 години е с тотална застойна СН. При хоспитализация по повод АХ и СН на ЕхоКГ е намерена значима ЛК хипертрофия (диастолна дебелина на септум и задна стена по 18 mm), белези на ЛК диастолна дисфункция с повишено теледиастолно налягане ($E/E1 > 15$), ДК дилатация (45 x 56 mm) и хипертрофия (8 mm) и МПД с размери 12 x 15 mm. Преценен е като подходящ за транскатетърно затваряне. Интервенционалната процедура е предприета на следващ етап без специална подготовка. Коронарографията е нормална. Установен е значим ляво-десен шънт с $Qp/Qs = 1,71$. Измерено е налягане в дясно предсърдие (ДП) 17 mm Hg, налягане в БА – 74 mm Hg, в ляво предсърдие (ЛП) 30 mm Hg, пулмокапиллярно налягане (ПКН) 30 mm Hg при АН 210/100 mm Hg. След 10-минутна балонна оклузия на дефекта с 18 mm балон и задълбочаване на анестезията налягането в БА спада до 36 mm Hg и ПКН до 6 mm Hg и дефектът е затворен

с АСО 18 mm, без усложнения. На втория ден след процедурата пациентът развива остър респираторен дистрес с белодробен едем, преодолени след допълнителна диализа, без необходимост от механична вентилация. В следващите дни се провеждат ежедневни диализи, пациентът е стабилизирани и дехоспитализиран на 8-ия постпроцедурен ден.

Емболизация на дивайса в БА е установена 36 часа след процедурата при контролна ЕхоКГ преди дехоспиталия при пациент на 23 год., при който 22 mm МПД е затворен с 24 ФФО (фиг. 4, 5, 6). Опитите за транскатетърно изваждане са неуспешни и пациентът е планово опериран. Намерен е голям МПД 30 x 25 mm. Късна емболизация – 3 месеца след процедурата, е установена при пациент на 42 год. със съпътстващи захарен диабет (ЗД), затлъстяване, АХ, при който МПД е затворен с 24 mm ФФО. Контролните ЕхоКГ преди изписването и на 1-вия месец показват устройството на предсърдната преграда. Във връзка с рецидив на оплакванията от лесна умора и задух 3 месеца след процедурата е направена ЕхоКГ, като дивайсът е визуализиран в левия клон на БА. При сърдечна катетеризация е направен опит за прибиране на устройството, който е неуспешен, и пациентът е опериран 2 дни след това, като при операцията е установено, че устройството плътно е сраснало с левия клон на БА (фиг. 7).

Малки усложнения са наблюдавани при 7 случая. Два дивайса (АСО и ФФО) емболизират в асцендентната аорта, но са успешно транскатетърно извадени през феморалната артерия. В рамките на същата процедура (1 сл.) и на следващ етап след 12 месеца (1 сл.) дефектите са затворени транскатетърно с устройство ФФО с по-голям размер (фиг. 8, 9, 10). Пациентка на 50 години с разтегнат диаметър на МПД 30 mm развива малък перикарден излив след процедурата. При нея 34 mm АСО е фиксиран трудно с многократни репозиции при рентгеново време 28 min. Изливът, установен при ТТЕ, е малък и се резорбира спонтанно след приложение на нестероидни противовъзпалителни средства. Кървене от гастроинтестиналния тракт през първите часове след процедурата развива жена на 52 год. със съпътстващи ЗД, АХ, ХОББ. При фиброгастроскопия са установени полипи по хранопровода и активно кървене от стомашни ерозии, третирани ендоскопски. Прилагането на диета и блокери на протонната помпа водят до преодоляване на кървенето. В първите 10 дни след процедурата е приложен нискомолекулен хепарин, а след това аспирин за 6 месеца под защита на квамател. Трима пациенти развиват пристъпи от ПМ след процедурата за регистрирани пристъпи на ПМ, аритмията персистира при други трима с анамнеза за сърцебиене.

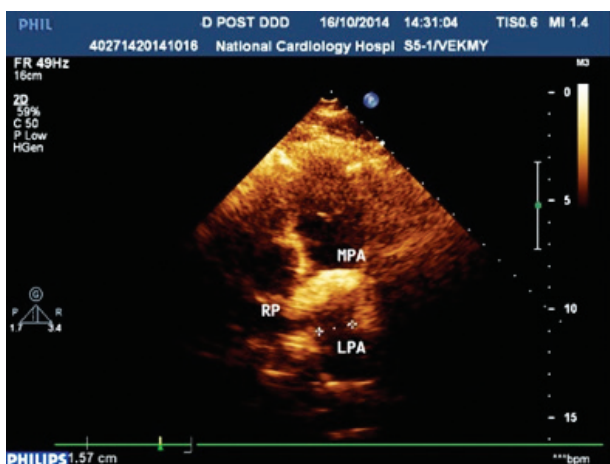
Сравняването на изходните данни с тези от катетеризацията и настъпилите постпроцедурни усложнения при пациентите под и над 40-годишна възраст установява статистически по-висока честота на съпътстващи заболявания и на аритмии при пациенти над 40-годишна възраст (табл. 2).



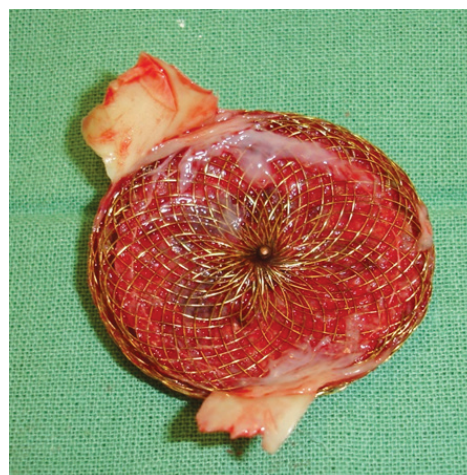
Фиг. 4. М.И.И. находка от ТТЕ преди затваряне на МПД



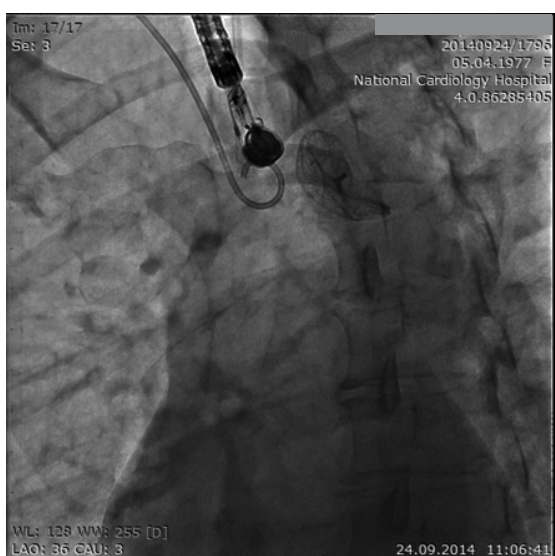
Фиг. 5. М.И.И. ТТЕ след освобождане на дивайса



Фиг. 6. М.И.И. ТТЕ 36 часа след процедурата – емболизация на дивайса в ствола на белодробната артерия



Фиг. 7. Емблизиран дивайс, експлантиран 3 месеца след процедурата



Фиг. 8. Ж.И.А. емболизация на дивайс 24 mm с асцендентната аорта



Фиг. 9. Ж.И.А. Дивайсът е захванат с ласо



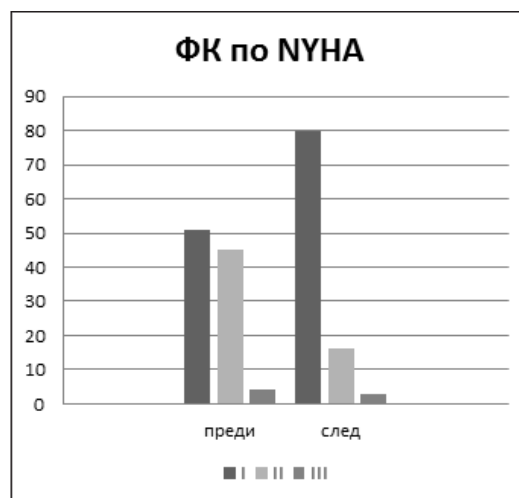
Фиг. 10. Ж.И.А. Освобождане на дивайс 27 mm, имплантиран в същата процедура

Таблица 2. Характеристика на МПД и настъпилите усложнения при възрастни с транскатетърно затваряне на МПД

	Пациенти < 40 години n = 31	пациенти > 40 години n = 25	p
Възраст (год.)	27,6 ± 7	53,3 ± 7,3	
Пол мъже/жени	13/18	6/18	
Съпътстващи лезии (%)	9 (29)	18 (72)	0,001
Размер ТТЕ (mm)	18,4 ± 4	18,7 ± 5	ns
Размер ТЕЕ (mm)	20 ± 4,2	21,4 ± 5,4	ns
Qp/Qs	2,3 ± 1,2	2,1 ± 1,6	ns
Дивайс (mm)	22,7 ± 5,3	24,2 ± 6,1	ns
Рентгеново време (min)	12,2 ± 9,7	11,1 ± 8,8	ns
Усложнения (общо)	6 (19 %)	8 (32 %)	ns
Дисритмии	1	6	0,044

Проследяване

Четиридесет и девет пациенти са проследени над 1 месец, средно $2,9 \pm 3,3$ год. (0,25-10,8 год.). С изключение на пациентът с късна емболизация на дивайса, останалите са без остатъчен шънт през затворения МПД. Оплакванията персистират при 20 случая (43%), при 4 описваното сърцебиене изчезва, при 3 – персистира, и при 3 случая се появява след интервентната процедура. Регресия на белезите на диастолично деснокамерно обременяване настъпва при 90% от случаите, като нормализиране на отношението ДК/ЛК се установява при 23% при изписването, при 35% на първия месец и при 32% до 6-ия месец след процедурата. Значителна промяна настъпва и във функционалния клас след процедурата (фиг. 11), като 80% от пациентите са в I ФК.



Фиг. 11. Функционален клас преди и след транскатетърно затваряне на МПД

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от направеното проучване показват, че транскатетърното затваряне на МПД при възрастни е ефективна и сравнително безопасна процедура. Имплантацията е извършена успешно. При проследяването пациентите подобряват функционалния си клас и в рамките на 6 месеца настъпва нормализиране на деснокамерните размери при преобладаващата част от тях. Подобни резултати са съобщени в други големи серии. MaJunke и кол. [18] обобщават резултатите от транскатетърно затваряне на МПД в два големи европейски центъра при 650 пациенти на средна възраст 45,8 год. с процедурен успех от 98%. Най-често усложнение след процедурата е новопоявило се предсърдно мъждене в 4,3%. В проучване при 113 възрастни над 40 години с транскатетърно затворен МПД Patel и кол. [23] съобщават за намаляване на размерите на ДК и подобряване на клиничните симптоми и ФК 6 месеца след процедурата при повечето пациенти. Orotowsky и кол. [22] обобщават националната база данни за САЩ за периода 2001-2005 г. при 2555 случая с транскатетърно затваряне на МПД на средна възраст 52 години със среден годишен брой на процедурите между 1-114, средно 40,8 случая. Те намират обща честота на страничните събития 8,2% и доказват връзката им с по-голяма възраст и наличието на коморбидност. Честотата на страничните събития е обратно пропорционална на броя порцедури и нараства при честота под 10 процедури/годишно.

От първото транскатетърно затваряне през 1974 г. от King и Mils неоперативното лечение на МПД става атрактивна алтернатива на хирургията. Няколко изследвания доказват, че при внимателно подбрани пациенти транскатетърното затваряне се свързва с ниска честота на усложнения, по-къс болничен престой при сравними цени [1, 11, 25].

Създадени са множество дивайси, но въвеждането на устройството на Amplatzer от Masura и кол. през 1997 г. [19] прави този вид лечение метод на избор както при деца, така и при възрастни с подходяща анатомична характеристика [6, 15]. Първото транскатетърно затваряне на МПД у нас е извършено през 1997 г. с устройството на Сидерис, имплантирано при 11 пациенти. Ограничението на размерите на МПД, подходящи за затваряне до 15 mm, трудната технически имплантация и високата честота на усложнения са причина за спиране на използването на това устройство [3].

През 2002 г. стартира имплантирането на АСО у нас и първите резултати са окуражителни [2, 3]. Дизайнът на устройството, позволяващ затваряне на дефекти до 40 mm, сравнително лесният начин на имплантация, възможността за репозиция при неправилно позициониране го правят предпочитан дивайс. През следващите години сме въвели други, алтернативни устройства, ползващи същата сплав, с концепция, наподобяваща тази на АСО, но с технически модификации, целящи намаляване на

тромбогенността на левия диск (ФФО) или преодоляване на никеловата токсичност (ЦСО). Въпреки подобния дизайн новите устройства са изградени от по-дебела нишка и изискват по-голяма въвеждаща система, а по-малкото количество сплав ги прави по-меки и еластични, потенциал за проблемна фиксация и усложнения при някои дефекти.

Решението дали дефектът е подходящ за транскатетърно лечение се взема на база ЕхоКГ. Изискванията са за централно разположение на дефекта (секундум МПД), стабилни поддържащи ръбове и пространство в предсърдията, което може да поеме дивайса. Докато при децата основен проблем са анатомично малките структури, които често ограничават възможностите за затваряне на големи централни дефекти с добри ръбове, при възрастните лошите прозорци често не позволяват точна оценка на анатомията и ръбовете, особено на задно-долния ръб към долна празна вена [7,9,31]. Това вероятно е причина за значително разминаване в размерите, оценени от ТТЕ и ТЕЕ, което сме наблюдавали при някои от нашите пациенти. Аневризмата на септума и тънкият, подвижен задно-долен ръб са причина за значително надвишаване на размера на МПД при оразмеряване с балон, което сме наблюдавали в нашата серия и е причина за отказ от системното използване на тази техника [15], тактика възприета и от нас. Понастоящем при подбора на устройство използваме максималния диаметър от цветен доплер от ТЕЕ при пациенти със стабилни ръбове или увеличение с 1-4 mm при случаи с подвижен задно-долен и малък до липсващ преден (аортен) ръб.

Съпътстващите заболявания, които наблюдаваме при 46% от пациентите, са потенциал за промяна в хемодинамичната характеристика на кардиопатията, което налага хемодинамично уточняване. На първо място това е нарушената диастолна функция на ЛК, настъпваща при възрастни и при пациенти с дългогодишна АХ, каквито са 1/3 от нашите болни. P. Ewert и кол. и S. Schubert и кол. изследват тези болни [13, 29] и въвеждат временна оклузия на МПД с балон за хемодинамична оценка в остри условия и отлагане с оглед кондициониране или дефинитивна отмяна на процедурата при критично повишаване на ПКН, тактика възприета от нас и приложена при 6-ма пациенти. Детайлната оценка на коронарната анатомия при мъже над 40-годишна възраст или на белодробната съдова реактивност при болни с БХ са стъпките, които влизат в протокола на изследване.

Усложнения сме наблюдавали при 20% от възрастните пациенти с транскатетърно затваряне на МПД, като честотата надвишава съобщаваната в други серии [4, 7, 10, 12, 19, 23, 24]. Ретроперитонеален хематом, който води до фатален изход при пациентка на 69 год., е описан и от други автори [15, 28]. Ятрогенцията е причинена от проблем с венозния достъп, прилагане на масивна антиагрегантна и антикоагулантна терапия и ограниченията на кли-

ничните и ЕхоКГ методи за оценка на това потенциално фатално усложнение. Тактика, понастоящем приета от нас, е при оплакване от коремна болка след труден венозен достъп да се предприема компютърна аксиална томография за изключване на ретроперитонеален хематом.

Макар хемодинамичните показатели при временната оклузия с балон да са благоприятни за затваряне на МПД при пациента на хроничен диализ с малигна АХ и СН III функционален клас, той развива белодробен едем, преодолян с допълнителна диализа [16]. Не сме срещнали в литературата подобен случай, но той поставя ясно необходимостта от тясна колаборация между клиничен кардиолог, детски кардиолог, ехокардиографист, нефролог. В подобен случай на тежка коморбидност екипът специалисти трябва да прецени ползата и риска от транскатетърното затваряне, очакваният дълготраен ефект, провеждането на антикоагулантна и антиагрегантна терапия, профилактика на инфекциозен ендокардит и др. Същият пациент е хоспитализиран в НКБ 3 месеца след интервенционалната процедура с картина на масивни плеврални и перикарден излив и асцит, наложили хирургичен дренаж. Това поставя под сериозен въпрос ползата от затварянето на дефекта.

Най-честото голямо усложнение, описано в литературата [4, 7, 9, 12, 19, 21, 23, 33] и наблюдавано при 4 случая в нашата серия, е емболизацията и миграцията на дивайса. Емболизация в асцендентната аорта настъпва в хода или непосредствено след процедурата при двама пациенти. И в двата случая през радиален достъп с пиг тайл катетър успешно се избутва (придвижва) дивайсът в торакалната аорта. Това прави възможно захващането му с ласо и изваждането му през феморалната артерия. По-голям размер дивайс е имплантиран в рамките на същата или следваща процедура (фиг. 8-10). Това е причина този тип емболизация да класифицираме като малко усложнение. Възможностите за захващане и изваждане след емболизация са едно от основните предимства на двойнодисковите устройства [9, 18, 23]. Манипулацията може да се извърши от двете страни на дивайса при АСО и ЦСО. Гладкият ляв диск при ФФО прави процедурата технически по-трудна, изисква множество опити с използване на различни техники и специфичен интервенционален консуматив [30]. При два случая на емболизация в белодробната артерия транскатетърно изваждане на дивайса не е възможно и те са оперирани. Единият пациент е с късна емболизация, настъпила между първи и трети месец след процедурата. При него е възможно захващане с ласо на емболизираната в левия клон на БА дивайс, но сръстване със стената на съда, доказано при операцията (фиг. 7), е причина за голямо съпротивление при опита за прибиране в дългия кожух. Късна емболизация е описвана при пациенти и до 2 години след имплантацията [17]. Във всички случаи на ем-

болизация причината вероятно е недооценяване на размера и ръбовете на дефекта при имплантация на устройство в стремежа за използване на най-малък възможен размер – тактика, възприета през последните години. Считаме, че при избор на устройство в съображение трябва да се вземат и характеристиката на отделните устройства. Фактът, че подобна емболизация може да настъпи „тихо“ без клинична изява [12, 20, 27] поставя въпроса за необходимостта от рутинно ежегодно ЕхоКГ изследване при тези пациенти [12]. Наблюдаваме 1 емболизация при 46 имплантации на АСО (2%) и 3 при 8 на ФФО (37,5%) и макар да не можем да направим генерални изводи, вероятно съчетанието на по-мек дивайс с голям дефект и относително тънък и подвижен ръб, които не са оценени при избора на размера на дивайса, е причина за по-честата емболизация на ФФО. В проучване на Codart и кол. [8], сравняващо АСО и ФФО, те не намират разлика в резултатите и настъпилите усложнения. Неизменна част от техния протокол е балонното оразмеряване на дефекта под ТЕЕ контрол, което вероятно дава по-надеждна и точна ориентация за размера дивайс, който следва да се имплантира.

Ерозия на предсърдие с риск от хемоперикард и фатален изход е усложнение, описано от Z. Amin и кол. и наблюдавано в честота от 0,01% [5], което се свързва с използването на прекалено големи устройства при пациенти с липсващ или граничен предногорен (аортен) ръб, голямо усложнение, което за щастие не сме наблюдавали. В нашата серия вероятно малка ерозия, настъпила при трудна стабилизация на дивайс с размер 34 mm е причина за малък перикарден излив, преодолян спонтанно. Подобно усложнение и изход описват и Majunke и сътр. [19].

В протипороказанията за транскатетърно затваряне на МПД са включени случаите с кървене от гастроинтестиналния тракт и язви на хранопровода и стомаха. При наша пациентка на 52 години без анамнестични данни за язва или езофагит, същите са установени при фиброгастроскопия по повод на кървене от гастроинтестиналния тракт след процедурата, наложило ендоскопска хемостаза и продължителна антикоагулантна терапия с нискомолекулен хепарин.

Предсърдните аритмии, предсърдно трептене и мъждене, са чести при възрастни с МПД. Затварянето на МПД води до преодоляване на това усложнение при 3-ма наши пациенти и персистиране при 3-ма, но с много добър медикаментозен контрол. Появата на пристъпи от ПТ и ПМ след затваряне при 3-ма пациенти е причинено вероятно от остро левопредсърдно обременяване при преразпределяне на сърдечния дебит при възрастни пациенти с диастолна ЛК дисфункция [14, 30]. В подкрепа на тази теза е фактът, че предсърдните аритмии са статистически по-чести при пациенти над 40-годишна възраст.

Позитивните дълготрайни ефекти на транскатетърното затваряне на МПД се изразяват в норма-

лизиране на ДК размери и функция, което наблюдаваме при 90% до 6-ия месец след процедурата. Подобряването на физическия капацитет с намаляване на оплакванията, потвърждава наблюдаваното в много серии, че транскатетърното затваряне е на МПД има позитивен дълготраен ефект върху качеството на живота [14, 22].

В заключение транскатетърното затваряне на МПД е възможна, ефективна и сравнително безопасна процедура при възрастни. Залог за успех е прецизната диагноза, стриктното спазване на протокола за имплантация и проследяване и колаборацията на детски кардиолог, кардиолог, анестезиолог и кардиохирург.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Кратунков П. Транскатетърно затваряне на междупредсърден дефект секундум с Ампрацер септален оклуцер и сравнителен анализ с резултатите от хирургичното лечение София 2012 (автореферат).
2. Кънева А., И. Велковски, М. Цонзарова и кол. Транскатетърно затваряне на междупредсърден дефект с устройството на Amplatzer (първоначални резултати). *Българска кардиология*, 2001;3/4:40-44.
3. Кънева А., Н. Арнаудов, М. Цонзарова, И. Велковски. Транскатетърно затваряне на междупредсърден дефект с устройството на Amplatzer и Sideris (оказания, резултати, усложнения). *Българска кардиология*. 2004; 1:7-12.
4. Abaci A, Unlu S, Alsancak J, et al. Short and long-term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: metaanalysis of 28142 patients from 203 studies. *Cathet Cardiovasc Interv* 2013;82:1123-1138
5. Amin Z, Hijazi Z, Bass J, et al. Erosion of Amplatzer septal occlude device after closure of secundum atrial septal defect: review of the registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Cathet Cardiovasc Interv* 2004;63:496-502.
6. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2010; 31:2915-2957.
7. Butera G, Romagnoli E, Carminati M, et al. Treatment of isolated secundum atrial septal defect: impact of age and defect morphology in 1013 consecutive patients. *Am Heart J* 2008;156:706-712.
8. Costache V, Chavanon O, Thony F, Blin D. Aortic arch embolization of an Amplatzer occlude after an atrial septal defect closure: hybrid operative approach without circulatory arrest. *Eur J Cardiovasc Surg* 2005;28:340-342.
9. De Wolf D. Complications of transcatheter atrial septal defect closure. *Interv Cardiol* 2009;1:209-218.
10. Dickinson DF, Wilkinson AR. Congenital heart disease among 160,480 liveborn children in Liverpool 1960 to 1969: Implications of surgical treatment. *Br Heart J* 1981;46:55-62.
11. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, et al. Comparison between transcatheter and surgical closure of atrial septal defect in children and adults. *JACC* 2002;39:1836-1844.
12. Duygu H, Akyildiz ZI, Kocabash U, et al. Silent embolization of an amplatzer atrial septal closure device into the main pulmonary artery: pivotal role of routine postprocedural surveillance echocardiography. *Int J Cardiol* 2011;148:235-237.
13. Ewert P, Berger F, Naghyman N, et al. Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defect: a contraindication for closure? *Cathet Cardiovasc Interv* 2001;52:177-180.
14. Feltes TF, Bacha E, Beekman III H, et al. Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation*. 2011;123:2607-2652.
15. Fisher G, Stieh J, Uebing A, et al. Experience with transcatheter closure of atrial septal defect using Amplatzer septal occluder. A single center study in 236 consecutive patients. *Heart* 2003;89:199-204.
16. Kaneva A, Simova J, Velkovski I, et al. Acute pulmonary edema after transcatheter device closure of atrial septal defect in a relatively young patient with severe left ventricular diastolic dysfunction. *Cathet Cardiovasc Interv* 2010;76:S25 (abstract).
17. Lysitsas DN, Wrigley B, Banerjee P, et al. Presentation of an embolized amplatzer septal occluder to the main pulmonary artery 2 years after implantation. *Int J Cardiol* 2009;24:106-107.
18. Majunke N, Bialkowski J, Wilson N, et al. Closure of atrial septal defect with the Amplatzer septal occluder in adults. *Am J Cardiol* 2009;103: 550-554.
19. Masura J, Gavora P, Formanek A, Hijazi ZM. Trans-catheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering Amplatzer septal occluder: initial human experience. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;42:388-393.
20. Misra M, Sadiq A, Namboodiri N, Karunakaran J. The "aortic rim" recanalization of interatrial septal occluder into the main pulmonary artery bifurcation after atrial septal defect closure. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:384-386.
21. Moons P, Bovijn L, Budts W, et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010;122:2264-72.
22. Opatowsky A, Landzberg K, Kimmel S, Webb G. Percutaneous closure of patent foramen ovale and atrial septal defect in adults: the impact of clinical variables and hospital procedure volume on in-hospital adverse events. *Am Heart J* 2009; 157:867-874.
23. Patel A, Lopez K, Banerjee A, et al. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects in Adults \geq 40 Years of Age: Immediate and Follow-Up Results. *J Interv Cardiol* 2007;20:82-88.
24. Robb GH. Management of atrial septal defect in middle age. *Am Heart J* 1978;85:837-838.
25. Rosas M, Zabal C, Garcia-Montes J, et al. Transcatheter versus surgical closure of secundum atrial septal defect in adults: impact of age at intervention. A concurrent matched comparative study. *Congenit Heart Dis* 2007; 2: 148-155.
26. Ross-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SEC, et al. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke, and heart failure after surgical ASD closure at young age. *Eur Heart J* 2003;24:190-197.
27. Sahin DJ, Koc M, Cakir H, et al. A silent and late embolization of atrial septal occlude device into the right pulmonary artery. A case report. *Korean Circ J* 2012;42:781-783.
28. Sajjani N, Bogart DS. Retroperitoneal haemorrhage as a complication of percutaneous intervention. Report of 2 cases and review of the literature. *Open Cardiovasc Med J* 2013;7:16-22.
29. Schubert S, Peters B, Abdul-Khaliq H, et al. Left ventricular conditioning in the elderly patients to prevent congestive heart failure after transcatheter closure of atrial septal defect. *Cathet Cardiovasc Interv* 2005;64:333-337.
30. Shebani SO, Rehman R, Taliotis D, et al. Techniques for transcatheter retrieval of the occlutech ASD device United Kingdom-European multicenter report catheterization and cardiovascular interventions 00:00-00 (2016) DOI: 10.1002/ccd.26838.
31. Taniguchi M, Akagi T. Real-time imaging for transcatheter closure of atrial septal defects. *Interv Cardiol* 2011;3:679-94.
32. Van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2241-7.
33. Wilson N, Smith J, Prommete B, et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defect with the amplatzer septal occluder in adults and children. Follow-up closure rates, degree of mitral regurgitation and evolution of arrhythmias. *Hart Lung Circ* 2008;17:318-324.

ИМПЛАНТИРАНЕ НА КАРДИОСТИМУЛАТОР, СЪВМЕСТИМ С ЯДРЕНО-МАГНИТЕН РЕЗОНАНС, ПРИ ПАЦИЕНТ, РАБОТЕЩ ВЪВ ВИСОКОРИСКОВА СРЕДА С ЕЛЕКТРОМАГНИТНО ПОЛЕ

Св. Йовев¹, Г. Лютов² и Т. Златанов¹

¹Клиника по кардиология, Университетска болница „Света Екатерина“ – София

²Многопрофилна болница за активно лечение „Пулс“ – Благоевград

IMPLANTATION OF MAGNETIC RESONANCE COMPATIBLE PACEMAKER IN A PATIENT, WORKING AT HIGH RISK ENVIRONMENT WITH ELECTROMAGNETIC FIELD

Sv. Yovev¹, G. Lyutov² and T. Zlatanov¹

¹Department of Cardiology, University Hospital „St. Ekaterina“ – Sofia

²Department of Cardiology, MHAT „Puls“ – Blagoevgrad

- Резюме.** Редица източници на електромагнитно поле могат да въздействат върху нормалната функция на кардиостимулатора. Резултатът от това въздействие може да варира от минимално нарушение на неговата функция до животозастрашаващи последици. Проблемът, свързан с електромагнитната съвместимост, е актуален и за неговото разрешаване е необходимо сътрудничеството между производители, лекари, регулаторни органи и потребители, за да се постигне пълна съвместимост между имплантираните устройства и източниците на електромагнитно поле. Представеният клиничен случай разглежда имплантирането на кардиостимулатор, съвместим с ядрено-магнитен резонанс при пациент на 51 години със синкопална симптоматика, работещ във високорискова среда със силно електромагнитно поле. От проведеното 24-часово холтер-ЕКГ мониториране се регистрират епизоди на пълен атриовентрикуларен блок. Имплантирането на такъв тип кардиостимулатор не ограничава изпълнението на служебните задължения на пациента.
- Ключови думи:** електромагнитно поле, кардиостимулатор/съвместим с ядрено-магнитен резонанс, електромагнитна съвместимост
- Адрес за кореспонденция:** Д-р Светослав Йовев, дм, Клиника по кардиология, Университетска болница „Света Екатерина“, бул. „Пенчо Славейков“ № 52 А, 1431 София, тел: 02/915-97-24

-
- Summary.** Various sources of electromagnetic field may affect the normal function of a pacemaker. The result of this interaction may vary from a harmless impairment to life threatening consequences. The problem related to the electromagnetic compatibility of the cardiac devices is of current interest and collaboration among industry, physicians, regulatory agencies and consumer is needed for the achievement of complete compatibility between implanted devices and the sources of electromagnetic field. The present case report is devoted to the implantation of magnetic resonance compatible pacemaker in a 51-year old patient with episodes of syncope, working at high risk environment with strong electromagnetic field. Twenty-four hour Holter electrocardiogram monitoring showed periods of intermittent Third-Degree Atrioventricular Block. The implantation of such a type of pacemaker does not limit the patient occupational activity.
- Key words:** electromagnetic field; magnetic resonance compatible pacemaker; electromagnetic compatibility
- Address for correspondence:** Svetoslav Yovev, MD, PhD, Cardiology Department, University Hospital „St. Ekaterina“ 52 A, „Pencho Slaveykov“ Blvd, Bg – 1431 Sofia, tel: +359-2-9159724

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години са приети множество нови индикации за имплантация на кардиостимулатор, което води до увеличаване на броя на имплантираните пейсмейкъри (ПМ). Върху ПМ оказват въздействие редица устройства, използвани в нашето всекидневие, поради излъчваните от тях електромагнитни вълни. От друга страна, избягването на източниците на електромагнитно поле често е неприемливо за пациентите, защото може значително да възпрепятства техния пълноценен живот и изпълнението на техните служебни задължения. Потенциалните въздействия на имплантираните ПМ от електромагнитни полета представляват съществен проблем [1].

Клиничен случай

Имплантирането на ПМ, съвместим с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), е илюстрирано със случая на 51-годишен мъж с оплаквания от световъртеж и краткотрайни епизоди на загуба на съзнание. От извършеното 24-часово холтер-ЕКГ мониториране са налице данни за епизоди на пълен атриовентрикуларен блок и периоди на синусова

брадикардия. Поради факта, че пациентът работи като инженер в електроцентраля със силно електромагнитно поле, имплантирахме кардиостимулатор, съвместим с ЯМР. Болничното лечение протече гладко и пациентът продължи да изпълнява служебните си задължения малко след като беше изписан. След един месец на пациента беше извършен контролен медицински преглед в болницата. На контролния преглед пациентът съобщи, че по време на техническа профилактика на хидрогенератор с високо напрежение силното електромагнитно поле е увредило течнокристалния дисплей (LCD) и транзистора на видеокамера, без да попречи на нормалното функциониране на пейсмейкъра.

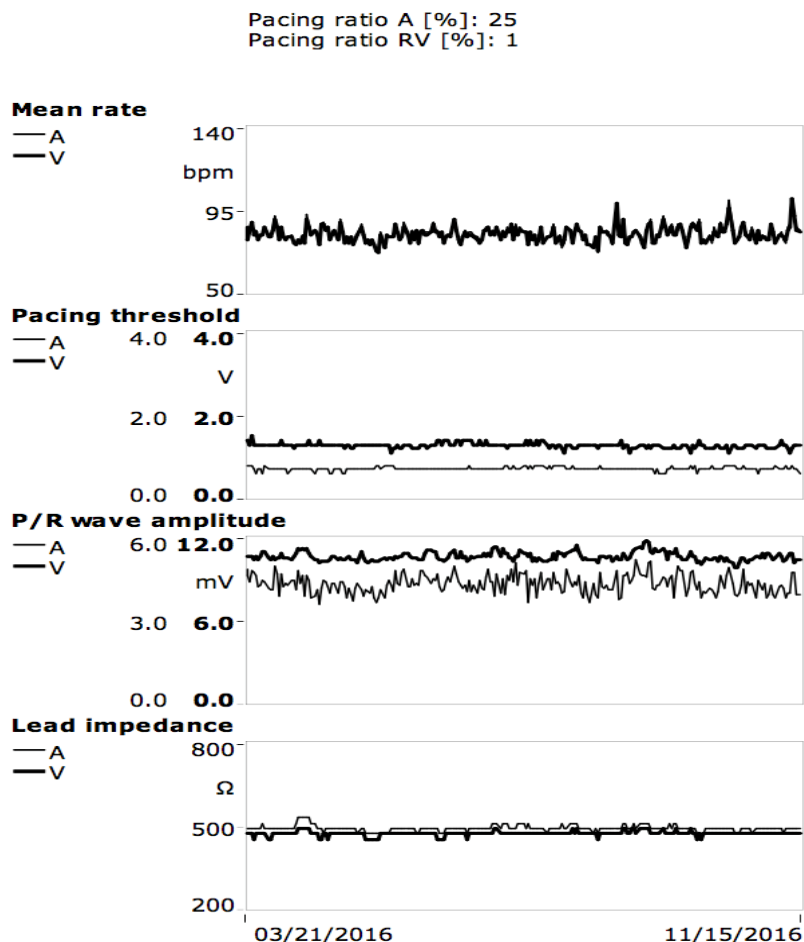
Не се регистрира промяна в импеданса, сърдечната честота и прага на стимулация. Телеметричният контрол на ПМ показва нормални параметри на стимулация и сензиране на дясна камера и предсърдие (фиг. 1).

След имплантацията на ПМ пациентът е провел трикратно ЯМР изследване след предварително препрограмиране на кардиостимулатора от режим DDDR в режим DOO (фиг. 2).

От телеметричния контрол се установи 25% предсърдна стимулация и 50% камерна стимулация за целия период от имплантацията на ПМ.

	Previous	Current
Bradycardia		
Mode	DDDR	D00
Basic rate/Night rate [bpm]	65/60	80/OFF
Night begins	22:00	----
Night ends	06:00	----
Hysteresis [bpm]		OFF
Repetitive cycles		----
Scan cycles		----
Sensor/Rate fading [bpm]	125/OFF	----
Upper rate response [bpm]	130/WKB	----
Mode switching [bpm]	160/DDIR	----
Vp suppression		OFF
AV delay [ms]	140	110
Atrial overdrive	OFF	----
Atrium		
Pulse amplitude [V]	1.6	4.8
Pulse width [ms]	0.4	1.0
Capture control	ON	----
Sensitivity [mV]	AUTO	----
Pacing polarity		BIPL
Sensing polarity	BIPL	----
Ventricle		
Pulse amplitude [V]	1.8	4.8
Pulse width [ms]	0.4	1.0
Capture control	ON	----
Sensitivity [mV]	AUTO	----
Pacing polarity		BIPL
Sensing polarity	BIPL	----
Refractory period/Blanking	Standard	----
Diagnostics		
Recording triggers		
High atrial rate	AT	----
High ventricular rate	ON	----
Patient trigger	OFF	----
Pre-trigger recording [%]	75	----
IEGM signal		Filtered
Program count	8	10
High atrial rate (HAR)		
HAR limit [bpm]	200	----
High ventricular rate (HVR)		
HVR limit [bpm]	180	----
HVR counter [Events]	8	----

Фиг. 1



Фиг. 2

ОБСЪЖДАНЕ

Електромагнитно смущение (ЕМСм) може да се дефинира като всеки сигнал от биологичен или небιологичен произход, който попада в честотния спектър и може да бъде засечен от електрониката на пейсмейкъра [2]. ЕМСм могат да доведат до инхибиране на стимулацията на сърдечния ритъм, тригериране на ускорена или преждевременна стимулация на сърдечния ритъм, увреждане на генератора или електродите, асинхронна стимулация на сърдечния ритъм. Електромагнитната съвместимост (ЕМС) представлява характеристика на апаратурата, осигуряваща нейното нормално функциониране в среда с ЕМСм. Проблемът с електромагнитната съвместимост има три основни елемента – електромагнитен източник, приемник (в нашия случай имплантираното сърдечно устройство) и среда между тях, позволяваща на източника да смущава приемника [1]. Най-често срещаните източници на ЕМСм са ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) [3], мобилните телефони

[4,5], уредите за лъчелечение [6], екстракорпоралната литотрипсия [7], трансторакалното електрокардиоверсия с прав ток [8], транскутанната нервна стимулация [9]. Най-често използваните в медицинската практика ПМ са относително неуязвими за ЕМСм поради направените през последните години конструктивни изменения на самите устройства, предотвратяващи въздействието на външното електромагнитно поле. Това се постига чрез екраниране на електронните компоненти от херметично затворен корпус от титан или неръждаема стомана [10], редуция на феромагнитното съдържание [10] и използването на биполарни електроди [11]. Някои системи за кардиостимулация могат да филтрират определени несърдечни сигнали, предизвикващи ЕМСм с помощта на честотни филтри [11]. Според някои автори кардиостимулаторите, произведени след 2000 година, са по-малко уязвими от ЕМСм [12]. Източниците на ЕМСм могат да се класифицират по характеристиките на излъчващото изделие (честота, която е обратно пропорционална на дължината на въл-

ната, и мощност на излъчванията); разстоянието между източника на електромагнитни вълни и ПМ и уязвимостта на съответният кардиостимулатор [13]. Известно е, че вълните с голяма дължина на вълната (ниска честота) предават минимална енергия на електронните компоненти на ПМ, докато много късите вълни (с висока честота) лесно се екранират. Електромагнитни вълни с честота между 10 kHz и 1 GHz обикновено са най-проблематични за хората с имплантирани сърдечни устройства [13]. В действителност, клинично значими ЕМСм много рядко се срещат на разстояния, по-големи от един метър [13]. Въпреки че източниците на електромагнитни вълни често е трудно да се предвидят, намаляването на силата на полето с разстоянието обикновено може да се прогнозира по закона на Фарадей. Интензитетът на електромагнитното поле намалява с квадрата на разстоянието [13]. Следователно, ако един пациент се отдалечи на двойно по-голямо разстояние от източника, експозицията намалява до едва една четвърт от тази в първоначалното поле. Биполярните системи за кардиостимулация осигуряват редица преимущества, включително по-малко инциденти поради ЕМСм [13]. В съвременните кардиостимулатори се използват защитни, електронно зададени механизми, каквато е асинхронната стимулация на сърдечния ритъм, спрямо външни силни ЕМСм. Този защитен механизъм може да се наблюдава, когато пейсмейкърът регистрира силни, продължително проведени токове или променливо магнитно поле извън диапазона на сърдечния ритъм. Тази защитна функция позволява на кардиостимулатора да подава стимули за поддържане на сърдечния ритъм с програмираната ниска честота [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантирането на ПМ, съвместим с ЯМР, не ограничава изпълнението на служебните задължения на пациента, който работи във високорискова среда със силно електромагнитно поле. Същият демонстрира отлични технически характеристики и надеждност, което се установи от проведения телеметричен контрол, и има редица предимства пред традиционните системи за кардиостимулация.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Yerra L, Reddy PC. Effects of electromagnetic interference on implanted cardiac devices and their management. *Cardiol Rev.* 2007 Nov-Dec;15(6):304-309.
2. Lakshmanadoss UP. Chinnachamy Modern Pacemakers – Present and Future. 2011, 229-252.
3. Levine GN, Gomes AS, Arai AE et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices: an American Heart Association scientific statement from the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation.* 2007 Dec 11;116(24):2878-2891.
4. Hayes DL, Wang PJ, Reynolds DW et al. Interference with cardiac pacemakers by cellular telephones. *N Engl J Med.* 1997 May 22;336(21):1473-1479.
5. Ismail MM, Badreldin AM, Heldwein M, Hekmat K. Third-generation mobile phones (UMTS) do not interfere with permanent implanted pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Jul;33(7):860-864.
6. Rodriguez F, Filimonov A, Henning A et al. Radiation-induced effects in multiprogrammable pacemakers and implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991 Dec;14(12):2143-2153.
7. Cooper D, Wilkoff B, Masterson M et al. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on cardiac pacemakers and its safety in patients with implanted cardiac pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988 Nov;11(11 Pt 1):1607-16.
8. Levine PA. In: *Modern Cardiac Pacing, Effect of cardioversion and defibrillation on implanted cardiac pacemakers*, ed Barold SS (Futura Publ. Co, Mount Kisco, NY), (1985), 875-886.
9. Chen D, Philip M, Philip PA, Monga TN. Cardiac pacemaker inhibition by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990 Jan;71(1):27-30.
10. Shinbane JS, Colletti PM, Shellock FG. Magnetic resonance imaging in patients with cardiac pacemakers: era of "MR Conditional" designs. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011 Oct 27;13:63. doi: 10.1186/1532-429X-13-63.
11. Erdogan O. Electromagnetic interference on pacemakers. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2002 Jul 1;2(3):74-78.
12. Roguin A, Zviman MM, Meininger GR et al. Modern pacemaker and implantable cardioverter/defibrillator systems can be magnetic resonance imaging safe: in vitro and in vivo assessment of safety and function at 1.5 T. *Circulation.* 2004 Aug 3;110(5):475-482.
13. Astridge PS, Kaye GC, Whitworth S et al. The response of implanted dual chamber pacemakers to 50 Hz extraneous electrical interference. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993 Oct;16(10):1966-1974.
14. Ellenbogen K, Wood M. In: *Cardiac pacing and ICDs*, Blackwell publishing, 2005, 322-380.

ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ ВСЛЕДСТВИЕ НА ОСТИАЛНА СТЕНОЗА НА СТВОЛА НА ЛЯВАТА КОРОНАРНА АРТЕРИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ С ТРЕТИЧЕН СИФИЛИС

П. Гацов, Г. Тодоров и Х. Камах

Клиника по кардиология и инвазивна кардиология, Втора МБАЛ – София

ACUTE CORONARY SYNDROME AS A CONSEQUENCE OF LEFT MAIN ARTERY OSTIAL STENOSIS IN A PATIENT WITH TERTIARY SYPHILIS

P. Gatzov, G. Todorov H. Kamah

Clinic of Cardiology and Invasive Cardiology, Second MHAT – Sofia

Резюме. Сърдечно-съдовите нарушения са добре познати при третичен сифилис. Въпреки че не са често срещани, те остават една от основните причини за заболяемост и смъртност при тези болни. Изява на сифилистичния аортит е и остиалното притискане и стеснение на коронарните артерии поради задебеляването на аортната стена. Представяме случай на 38-годишен пациент, приет в Клиниката по кардиология и инвазивна кардиология на Втора МБАЛ – София, с преден миокарден инфаркт без ST-елевация. На пациента бе проведена селективна коронарна ангиография и аортография по спешност, които показаха субтотална оклузия на ствола на лявата коронарна артерия и тежкостепенна аортна регургитация. Серологичните изследвания доказаха лuetична инфекция. Болният беше консултиран с кардиохирург и дермато-венеролог и насочен за спешна операция – аорто-коронарен байпас и аортно-клапно протезиране.

Ключови думи: сифилис, остър коронарен синдром, остиална стеноза на ствола на лява коронарна артерия

Адрес за кореспонденция: Доц. д-р Пламен Гацов, дмн, Клиника по кардиология, Втора МБАЛ, бул. „Хр. Ботев“ № 120, 1202 София, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Summary. Cardiovascular abnormalities are well known manifestations of tertiary luetic infections which, although not frequent, still are one of the main causes of morbidity and mortality in those patients. A manifestation of syphilitic aortitis is coronary artery ostial compression and narrowing related to aortic wall thickening. We are reporting a case of a 38-year-old male admitted to the clinic due to acute anterior NSTEMI, acute coronary syndrome. The emergency selective coronary angiography and aortography revealed a subtotal ostial occlusion of the left main coronary artery, and a severe aortic regurgitation. The serology has shown a luetic infection. The patient was consulted with a cardiac surgeon and dermatologist and submitted for urgent cardiac operation – aorto-coronary bypass surgery and aortic valve replacement.

Key words: syphilis, acute coronary syndrome, ostial left main stenosis

Address for correspondence: Assoc. Prof. Plamen Gatzov, MD, DSci, Department of cardiology, Second MHAT, 120, „H. Botev“ blvd, Bg – 1202 Sofia, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Сифилистичната остиална облитерация на коронарните артерии е рядко явление [13]. Въпреки това сърдечно-съдовият сифилис трябва да се има предвид при случаите на самостоятелно остиално засягане на коронарните артерии с нормално дистално съдово русло [10].

Клиничен случай

Мъж на 38 години без рискови фактори за атеросклероза бе приет в Клиниката с оплаквания от прогресиращ задух и обилно изпотяване. Аускултацията показва тахипнея 25/min, застойни хрипове двустранно, правилен ритъм 130 уд./min, АН 110/50 mm Hg, ЕКГ – синусова тахикардия, ST-депресия до

3 mm в I, II, IIIa, VF, V5-V6 и набелязана елевация във V1 (фиг. 1).

Лабораторните изследвания показаха данни за миокардна некроза: CPK 1749 U/L, CK-MB 240 U/L, Tn-I 0.11 ng/ml. Хематологията и биохимията бяха в норма. Серология: сифилис – TRHA (+), сифилис – Wasserman (VDRL) (++++).

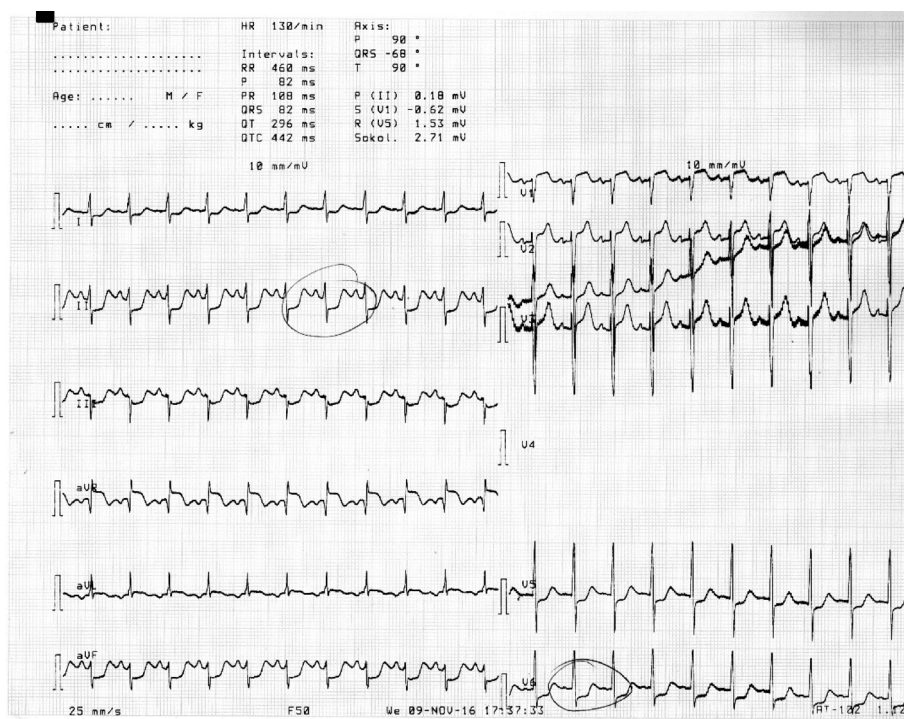
Пациентът отрече да е боледувал и да е бил лекуван за сексуално трансмисивно заболяване; серологичните изследвания за хепатит В, С и за HIV бяха отрицателни.

Трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) показва нормални обеми, размери и систолна функция на лявата камера (ЛК) с фракция на изтласкване (ФИ) 60%. Няма данни за аортна дисекция и за перикарден излив.

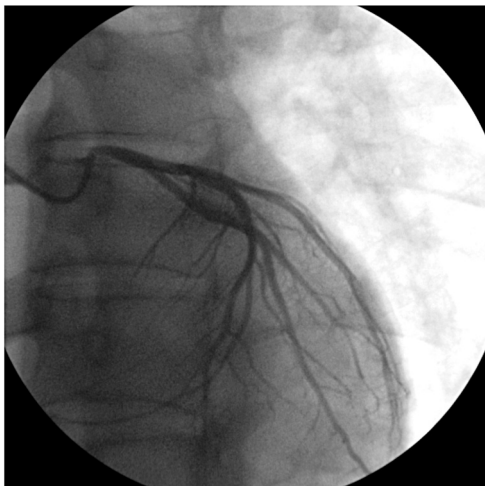
Коронарографията показва високостепенна остиална стеноза на ствола на лява коронарна артерия с нормално дистално съдово русло (фиг. 2а), при нормална дясна коронарна артерия (фиг. 2б).

Аортографията показва аортен корен с нормални размери, стеноза на аортата непосредствено в началото на възходящата аорта, с известна постстенотична дилатация на последната. Аортните платна изглеждаха леко задебелени, подвижни с високостепенна аортна регургитация (фиг. 3).

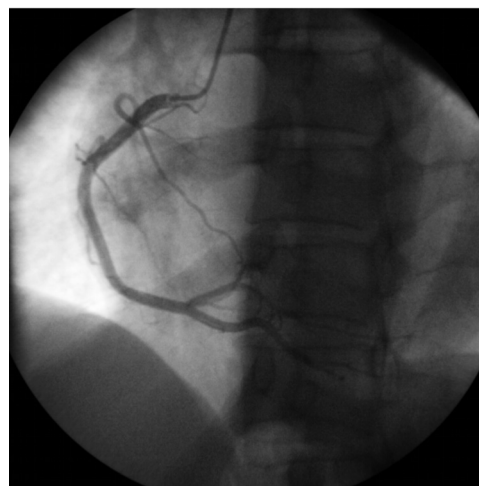
След консултация със сърдечен хирург и с дерматовенеролог болният бе насочен към Клиника по кардиохирургия за оперативно лечение – аортокоронарен байпас и аортно клапно протезиране в спешен порядък.



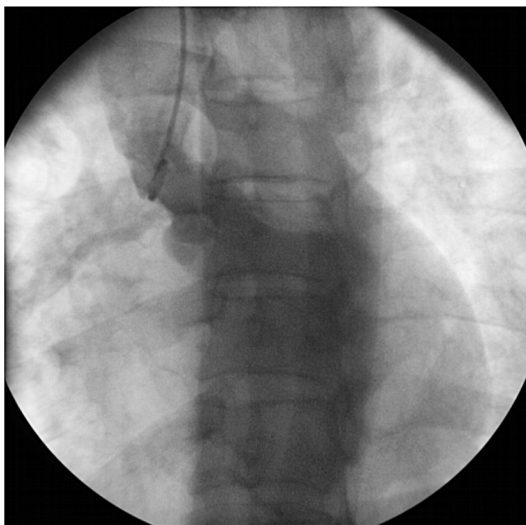
Фиг. 1. ЕКГ при хоспитализацията на болния



Фиг. 2. А. Лява коронарна артерия



Б. Дясна коронарна артерия



Фиг. 3. Аортография

ОБСЪЖДАНЕ

Уврежданията от сърдечно-съдовия сифилис не са редки, но често остават клинично неразпознати [7]. Heggveit [6] посочва, че точна клинична диагноза е поставена само при 17% от болните сред голяма група случаи със сифилистичен аортит при клинично-патологични съмнения и аутопсионно доказване. Сърдечно-съдовите прояви на сифилиса водят до асимптоматичен аортит, аортна инсуфициенция, аневризъм на аортата, гуматозен миокардит и остиално стеснение на коронарните артерии [16, 17]. Изолираното остиално засягане на коронарните артерии, особено при липса на големи рискови фактори за атеросклероза трябва винаги да се подозира сред пациентите с напреднал стадий на сифилис [10]. В нашия случай диагнозата сифилистичен аортит бе поставена въз основа на високия титър на VDRL и Wasserman (++++), отразяващи липсата на лечение и реинфекция. Ангиографските данни за остиална стеноза и тежкостепенната аортна инсуфициенция също са важен елемент при поставянето на диагнозата. Остиалните коронарни стеснения са пряко свързани с болестта на аортата. Развиващият се *endarteritis obliterans* на *vasa vasorum* в аортната стена води до некроза на медията и разрушаване на еластичната ÷ тъкан (т.нар. луетичен мезаортит). Възпалителният процес постепенно обхваща възходящата аорта включително и остиумите на коронарните артерии [8]. Аортната недостатъчност проради промени в клапните платна и стената на аортата е честа съпътстваща находка. Остиалните коронарни стенози се срещат при приблизително 26% от пациентите със сифилистичен аортит [6]. Въпреки това те рядко водят до остър миокарден инфаркт [2, 4, 9]. Клиниката и ЕКГ промените са еднакви и при двете заболявания – атеросклероза и сифилистичен аортит [4, 11, 12].

Липсата на големи рискови фактори за коронарна болест (включително дислипидемия) при млади хора

предполага, че атеросклерозата е по-малко вероятна причина за острия коронарен синдром при такива пациенти. Поради това се подозира и щателно се търси доказване на третичен сифилис, като причина за промените по аортата и коронарните артерии при млади лица с подобни патологични находки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сифилистичният аортит е честа находка при третичния сифилис. Засягането на коронарните артерии е по типа на остиалните стенози при запазена структура на дисталните им части. Откриването на миокардна исхемия при млади хора без рискови фактори, в съчетание с аортни промени и аортна клапна недостатъчност, налагат търсенето на подобна етиология при тези болни.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Aronow H, Kim M., Rubenfire M. Silent ischemic cardiomyopathy and left coronary ostial stenosis secondary to radiation therapy. *Clin. Cardiol.*, 1996, 19 (3): 260-262.
2. Carneiro RC, Lion MF, Oliveira PRG, San Juan E. Syphilitic coronary ostial obstruction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 1976, 29 (3): 235-239.
3. Darabian S, Amirzadegan AR, Sadeghian H et al. Ostial lesions of left main and right coronary arteries: demographic and angiographic features. *Angiology*, 2009, 59 (6): 682-687.
4. Ferrari AH, Miyagui T, Praxedes IK, Soares WT. Luetic ostial mesoaortitis and myocardial infarction. A case report. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 1986, 46 (6): 421-424.
5. Gomes S. Incidência de reações sorológicas positivas para sífilis na população carcerária de Niterói. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, 1985, 59 (4): 275-278.
6. Heggveit HA. Syphilitic aortitis. A clinicopathologic autopsy study of 100 cases, 1950 to 1960. *Circulation*, 1964, 29: 346-355.
7. Holt S. Syphilitic ostial occlusion. *Br Heart J*, 1977, 39 (4): 469-470.
8. Jackman Jr JD, Radolf JD. Cardiovascular syphilis. *Am J Med*, 1989, 87 (4): 425-433.
9. Kennedy JLW, Barnard JJ, Prahlow JA. Syphilitic coronary artery ostial stenosis resulting in acute myocardial infarction and death. *Cardiology*, 2005, 105 (1): 25-29.
10. Machado MDN, Trindade PF, Miranda RC, Maia LN. Bilateral ostial coronary lesion in cardiovascular syphilis: case report. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2008, 23 (1): 129-131.
11. Ellahham OAS, Vetrovec GW. Radiation-induced coronary artery disease. *Am Heart J*, 1992, 124 (6): 1598-1602.
12. Rockwell DH, Yobs A.R, Moore MB, Jr. The Tuskegee study of untreated syphilis: the 30th year of observation. *Arch Int Med*, 1964, 114: 792-798.
13. Schrive V, Barnard CN, Beck W. Syphilitic coronary ostial occlusion. *South African Medical Journal*, 1966, 40, (24): 553-555.
14. Sultana R, Sultana N, Rasheed SZ et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusion in patients. *Karachi Institute of Heart Diseases. Journal of the Pakistan Medical Association*, 2010, 66 (6): 420-422.
15. Tanaka K, Takeda M, Nagayama K. Composite Y-graft for syphilitic ostial stenosis in left main coronary artery. *Asian Cardiovasc. Thoracic Ann.*, 2007, 15 (2): 159-161.
16. Tong SYC, Haqqani H, Street AC. A pox on the heart: five cases of cardiovascular syphilis. *Med J Aust*, 2006, 184 (5): 241-243.

КОНТРАЛАТЕРАЛНА ИМПЛАНТАЦИЯ НА ДЕФИБРИРАЩ ЕЛЕКТРОД ПРИ ПАЦИЕНТ С НАДГРАЖДАНЕ НА РЕСИНХРОНИЗИРАЩА СИСТЕМА С КАРДИОВЕРТЕР ДЕФИБРИЛАТОР

Св. Йовев¹ и М. Станева²

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ "Св. Екатерина", Медицински университет – София

²Клиника по съдова хирургия и ангиология „Аджибадем Сити Клиник“ – Болница Токуда – София

TRANS VENOUS CONTRALATERAL IMPLANTATION OF DEFIBRILLATION LEAD IN A PATIENT FOR UPGRADE TO RESYNCHRONIZATION THERAPY DEVICE WITH DEFIBRILLATION FUNCTION

Sv. Yovev¹ and M. Staneva²

¹Department of Cardiology, UMHAT "Sv. Ekaterina", Medical University – Sofia

²Department of Vascular Surgery and Angiology, Acibadem City Clinic – Hospital Tokuda, Sofia

Резюме. През последните години нараства броят на пациентите с имплантирани електрокардиостимулатори, при които е необходимо надграждане (ългрейд) на стимулиращата система. Предпочитано място за въвеждане на допълнителните електроди е от страната на първичната имплантация. При оклудирани вени имплантацията може да е невъзможна и се среща при 5-26% от пациентите. При запушена ипсилатерална подключична вена е необходимо прилагането на алтернативен достъп. Представяме пациент с необходимост от надграждане на стимулатор при налична оклудирана вена субклавия от страната на първичната имплантация, при който е приложен трансвенозен достъп от контралатералната страна за пласиране на електрода и подкожно – надстернално тунелиране за свързване към пейсмейкъра. Обсъждат се техническите предизвикателства и медицинските решения в подобни случаи.

Ключови думи: дефибрилиращ електрод, оклузия на вена субклавия, подкожно надстернално тунелиране, надграждане (ългрейд) на стимулираща система; ресинхронизираща система, кардиовертер-дефибрилатор със ресинхронизираща система, Имплантируем кардиовертер-дефибрилатор

Адрес за кореспонденция: Д-р Светослав Йовев, дм, Кардиологична клиника, УМБАЛ "Св. Екатерина", бул. "П. Славейков" № 52, 1321 София, тел. 02 91 59 724, e-mail: sviovev@yahoo.com

Summary. In recent years the number of patients with implanted permanent pacemakers, who need upgrading of the stimulating system has been increasing. The place of the primary implantation of the lead is the preferred place for implantation of the additional leads. This may be impossible in the presence of occluded veins, which occurs in 5-26% of the patients. In case of occlusion of ipsilateral subclavian vein an alternative approach for leads implantation is needed. The article presents a patient who needs upgrading of a stimulator in the presence of occluded subclavian vein at the side of the original implantation, to whom transvenous access from the counter-lateral side to place the electrode and subcutaneous – sub-sternum tunneling to connect the pacemaker was applied. Technical challenges and medical solutions in such cases are discussed.

Key words: defibrillation lead, subclavian vein occlusion, percutaneous, sub-sternum tunneling, upgrade of cardiac stimulation system, resynchronization therapy pacemaker system, resynchronization therapy system with defibrillation function, implantable cardioverter defibrillation system

Address for correspondence: Svetoslav Yovev, MD, PhD, Cardiology Department, UMHAT "Sv. Ekaterina", Medical University of Sofia, 52 A, "Pencho Slaveykov" Blvd., Bg – 1431 Sofia, tel: +359-2-9159724, e-mail: sviovev@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години се увеличава броят на пациентите с имплантирани електрокардиостимулатори, при които е необходимо надграждане (ъпгрейд) на стимулиращата система [1, 2, 3, 4]. Предпочитано място за въвеждане на допълнителните електроди е от страната на първичната имплантация.

След имплантация на пейсмейкър е възможно след време да се осъществи частично или пълно запушване на използваната вена. Тоталната оклузия е основната причина за неуспех при имплантиране на нов електрод от същата страна (ипсилатерална) и се среща при 5-26% от пациентите [3]. В подобни случаи е възможно използването на контралатералната венозна система с прилагането на подкожнонадстернално тунелиране. В специализираната българска периодична литература ние за първи път описваме случай на контралатерална трансвенозна имплантация на дефибрилиращ електрод с образуване на подкожен гръден тунел при пациент с необходимост от надграждане на имплантирана вече ресинхронизираща система без кардиовертер-дефибрилатор (CRT-P) към кардиовертер-дефибрилатор със ресинхронизираща система (CRT-D). На обсъждане са поставени техническите предизвикателства и медицинските решения в подобни случаи.

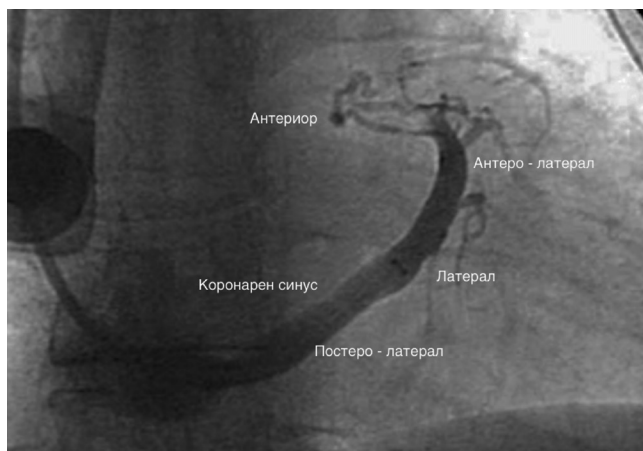
Клиничен случай

Представяме пациент на 59 години с анамнеза за преживян обширен преден миокарден инфаркт с извършена системна фибринолиза през 2005 г. и клинични прояви на сърдечна недостатъчност (CH) III-IV по NYHA, който е изследван и лекуван за първи път в УМБАЛ "Света Екатерина" – София, през 2007 г. ЕКГ е с данни за синусов ритъм и пълен ляв бед-

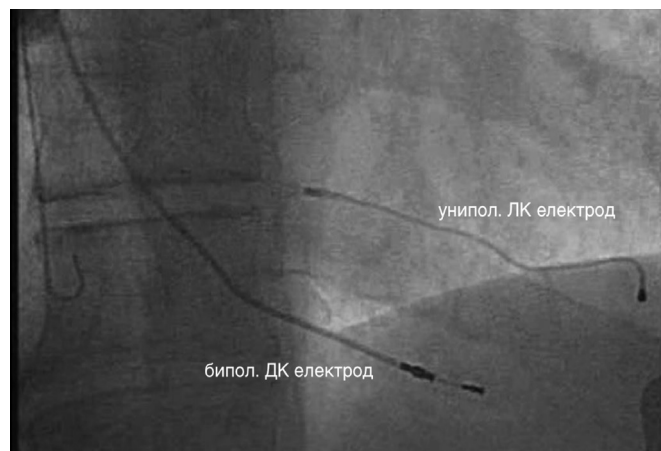
рен блок (ЛББ) с камерен комплекс 150 ms. От холтер-ЕКГ са налице данни за продължителни камерни тахикардии. Ехокардиографски (ЕхоКГ) се установяват дегенеративни клапни промени с митрална недостатъчност II ст., увеличени левокамерни обеми (ТДО/ТСО 408/296 ml) и фракция на изтласкване (ФИ) 28% по Симпсон. От инвазивната диагностика няма данни за сигнификантни стенози по коронарните артерии и е без аневризма на ЛК. Според препоръките на ACC/AHA/ESC 2006 г. [4] пациентът е с индикации клас I за имплантация на CRT-D. През 2007 г. му е имплантиран CRT-P поради финансови проблеми на пациента. Имплантирани са три електрода през лява в. субклавия, биполярен за стимулация на дясна камера, биполярен за стимулация на дясно предсърдие и униполярен електрод за стимулация на лявата камера, пласиран в единствен прицелен постеро-латерален клон (фиг. 1, 2 и 3).

На първата година след имплантацията пациентът е дефиниран като свръхреспондер. Той е с прояви на сърдечна недостатъчност I-II по NYHA. Ехокардиографски се установява редуциране на левокамерните обеми (ТДО/ТСО – 187/96 ml) и повишаване на ФИ – 50% по Симпсон.

През 2010 г. е извършена реимплантация на CRT-P, поради изразходване на енергията на пулс-генератора. През 2011 г. пациентът преживява двукратно сърдечен арест с регистриране на продължителни камерни тахикардии и влошаване на помпената функция на ЛК (ФИ – 40%). Отново се обсъжда при пациента имплантация на CRT-D, но в случая вече ъпгрейд. Поради финансова невъзможност при пациента се имплантира двукухинен кардиовертер-дефибрилатор (ICD), дарение по програма "Регистър ICD – България". Интрапроцедурно е установена оклузия на венозната система от страната на имплантираните електроди с налични колатерали (фиг.4).



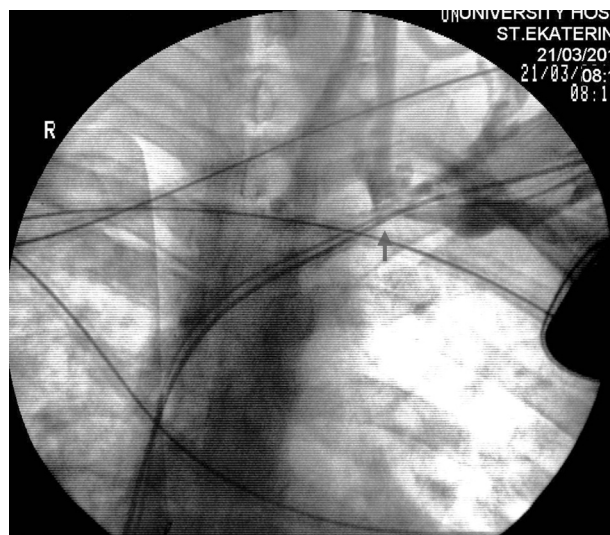
Фиг. 1. При необтурационна ретроградна венография при лява коса проекция – LAO, се визуализира анатомията на коронарния синус с бедна латерална мрежа



Фиг. 2. Лява коса проекция (LAO) единствен прицелен съд за стимулация на лява камера – постеро-латерален клон



Фиг. 3. Позиции на електродите: левокамерен електрод (ЛК) в постеро-латерален клон. Деснокамерен електрод (ДК) в типична позиция върха на ДК



Фиг. 4. Ипсилатерална проксимална оклузия на в. субклавия (отбелязана със стрелка), след имплантация на стимулиращи електроди през 2007 г.

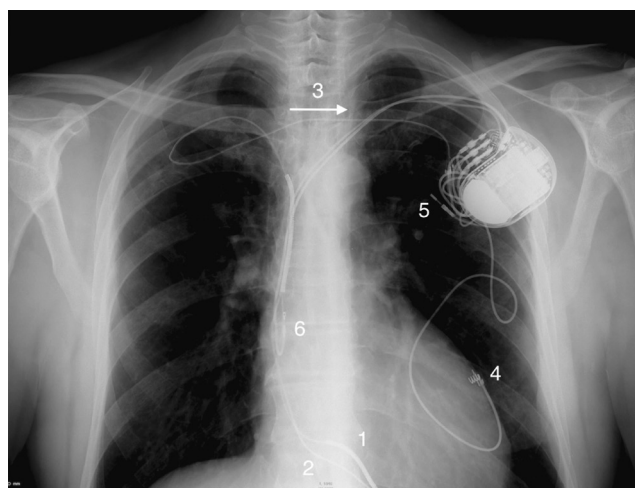
Извършен е неуспешен опит за венопластика, което налага използването на венозната система от контралатералната страна. През дясна в. субклавия е имплантиран дефибрилиращ електрод, пласиран в типична позиция – върха на дясна камера. Осъществено е подкожно гръдно-тунелно пласиране на конекторния край на дефибрилиращия електрод от дясната към лявата гръдна половина чрез използване на пластмасов дилататор от набор за епимиокардна стимулация.

Импантираните електроди от 2007 г. са тествани. При униполярния левокамерен електрод е установена нарушена изолация с влошени параметри на стимулация и импеданс на електрода под 200 ома. Поради дисфункция на левокамерния електрод е извършена тотална мануална експлантация. Деснопредсърдният електрод бе с нормални параметри. Конекторът на деснокамерния електрод е изолиран със силиконова шапка и е фиксиран в джоба на стимулатора. След имплантацията на двукухинния ICD се установява бързо влошаване на помпената функция на лявата камера във времето, с прояви на СН отново до III-IV клас по NYHA и ФИ на ЛК достига до 28%.

От проследяването на устройството са регистрирани голям брой успешни антитахикардни пейсирания (АТР) и 9 ефективни шока. Предвид бързото клинично влошаване на пациента за пореден път е предложено да се имплантира CRT-D. На деветия месец от имплантацията на ICD е извършено надграждане (ъпгрейд) на системата. Импантират се CRT-D и епимиокарден електрод за лявата камера. След процедурата пациентът отново е дефиниран като суперреспондър – СН – I-II по NYHA, и ЕхоКГ –

ФИ на ЛК – 55%. Регистрирани са от устройството (CRT-D) за 5-годишен период 12 успешни АТР и 4 ефективни шока.

През 2016 г. е извършена реимплантация на CRT-D с добри параметри на електродите (фиг. 5).



Фиг. 5. Ренгенография на гръден кош 2016 г.

1. Дефибрилиращ електрод – въведен през дясна вена субклавия (контралатерално) и пласиран в типична позиция – върха на дясна камера, конекторният край е пласиран до джоба на стимулатора вляво със субкутанен надстернален междугръден достъп.

2. Деснокамерен електрод – пласиран в типична позиция през 2007 г.

3. Подкожно надстернално тунелиране на дефибрилиращия електрод.

4. Епимиокаредн електрод за стимулация на лява камера, имплантиран през 2011 г.
5. Конектор на деснокамерен електрод, имплантиран 2007 г.
6. Деснопредсърден електрод, имплантиран 2007 г.

ОБСЪЖДАНЕ

Оклузията на венозната система след импантиация на постоянен пейсмейкър често е асимптомна [5] и се установява обикновено интрапроцедурно при импантиация на нов електрод или надграждане. Мястото на оклузията определя и различните методи и достъпи за преодоляване – ипсилатерален и контралатерален достъп. Ипсилатералният достъп включва – венопластика и стентирание [6], подключична или надключична пункция на вена субклавия или пункция на вена брахиоцефалика проксимално с оглед преодоляване на дисталната част на оклузията [7, 8] или достъп през вена югуларис [9, 10]. Контралатералният достъп е с пункция на вена субклавия и надстернално субкутанно тунелиране до мястото на джоба на пейсмейкъра [9]. При нашия пациент е извършен опит за венопластика, който е неуспешен, за съжаление, поради изразена фиброза. Оклузията ангажира проксималната част на вена субклавия, което затруднява ипсилатералния достъп. Ние приехме, че в този случай импантиацията на дефибрилиращия електрод с контралатерален достъп е добра алтернатива. За образуването на субкутанния надстернален междугръден тунел използвахме пласмасов дилататор от набор за епимиокардна стимулация. В представения случай при контралатералната трансвенозна импантиацията на дефибрилиращия електрод не бяха регистрирани непосредствени или по-късни усложнения.

Пациентът е проследяван 10 години, 6 от които след импантиация на CRT-D.

Всеки достъп определя и различни възможни рискове. При надключично пунктиране електродът е разположен подкожно над ключицата, което го подлага на риска от разместване, фрактура или ерозия на кожата [12]. Прилагането на контралатералната страна и използването на вена субклавия двустранно повишава риска от развитието на синдром на горна празна вена [13].

На този етап в литературата не съществува консенсус за прилагане на различните методики и до голяма степен изборът между различните подходи зависи от индивидуалния опит на оператора [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контралатералната трансвенозна импантиация на дефибрилиращ електрод с прилагането на подкожно надстернално тунелиране е добра алтернатива при пациенти, при които се налага надграж-

дане на системата за стимулация и има налична ипсилатерална венозна оклузия.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Йовев С., Куртев С., Стоилова М., Джоргова Ю., Начев Г. Upgrade на конвенционална пейсмекърна система към сърдечна ресинхронизираща система при пациенти с левокамерна систолна дисфункция. XIII Национален конгрес по кардиология, 04-07.10.2012 г. София. Резюме. Българска кардиология, 2012;18 (прил. 2):24.
2. Йовев С. Лечение на сърдечна недостатъчност чрез Ресинхронизираща система за Електрокардиостимулация. Дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „ДОКТОР“, София, 2011.
3. Haghjoo M, Nikoo M, Fazelifar A et al. Predictors of venous obstruction following pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a contrast venographic study on 100 patients admitted for generator change, lead revision, or device upgrade. *Eurpace* 2007;9:328-32.
4. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27: 2099-2140
5. Spittell PC, Hayes DL. Venous Complications After Insertion of a Transvenous Pacemaker 1992;67(3):258-65.
6. O'Leary B., Allaqaband S. Subclavian vein stenosis/occlusion following transvenous cardiac pacemaker and defibrillator implantation: incidence, pathophysiology and current management. *WI J Patient Cent Res Rev*, 2015;2:112-117.
7. Antonelli D., Freedberg NA., Turgeman Y. Supraclavicular vein approach to overcoming ipsilateral chronic subclavian vein obstruction during pacemaker – ICD lead revision or upgrading. *Eurpace*. 2010; 12(11):1596-1599.
8. Antonelli D., Freedberg NA., Turgeman Y. Supraclavicular vein approach for upgrading an implantable cardioverter defibrillator to a biventricular device. *PACE* 2010;33:634-636.
9. Lars Lu, Markus Z, Joachim S et al. Acute and long-term feasibility of contralateral transvenous lead placement with subcutaneous, pre-sternal tunnelling in patients with chronically implanted rhythm devices. *Eurpace* 2011;13: 1004-1008.
10. Bosa-Ojeda F, Bethencourt-Munoz M, Vergara-Torres M et al. Upgrade of a pacemaker defibrillator to a biventricular device: the internal jugular vein approach in a case of bilateral subclavian veins occlusion. *J Interv Card Electrophysiol*, 2007;19:209-211.
11. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*, 2009;6:1085-1104.
12. Poole J, Gleva M, Mela T et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*, 2010;122:1553-1561.
13. Borek PP, Wilkoff BL. Pacemaker and ICD leads: strategies for long-term management. *J Interv Card Electrophysiol*, 2008;23:59-72.